

SÉRIE A, N° 2579

N° D'ORDRE :
3451

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTE DES SCIENCES DE L'UNIVERSITE DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ES SCIENCES NATURELLES

PAR

Berthe NATAF

1^{re} THÈSE — **Sur la régulation de certaines activités enzymatiques
tissulaires par des hormones sexuelles.**

2^e THÈSE — Propositions données par la Faculté.

Soutenues le 17 juin 1953 devant la Commission d'examen

MM. PRENANT

Président.

FROMAGEOT }
Mlle LE BRETON }

Examineurs.

1953

SÉRIE A, N° 2579

N° D'ORDRE :
3451

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTE DES SCIENCES DE L'UNIVERSITE DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ES SCIENCES NATURELLES

PAR

Berthe NATAF

1^{re} THÈSE — **Sur la régulation de certaines activités enzymatiques
tissulaires par des hormones sexuelles.**

2^e THÈSE — Propositions données par la Faculté.

Soutenues le 17 juin 1953 devant la Commission d'examen

MM. PRENANT

Président.

FROMAGEOT }
Mlle LE BRETON }

Examineurs.



FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

Doyen M.-A. CHATELET

PROFESSEURS

G. JULIA	T Analyse supérieure et Algèbre supérieure.	M ^{lle} COUSIN	T Biologie animale (P.C.B.).
A. DENJOY	T Théorie des Fonctions.	CHRÉTIEN	T Chimie minérale.
L. LUTAUD	T Géographie physique et Géologie dynamique.	P. DRACH	T Zoologie.
E. DARMOIS	T Enseignement de Physique.	KASTLER	T Physique.
Robert LÉVY	T Physiologie comparée.	CHATELET	T Arithmétique et théorie des nombres.
FOCH	T Mécanique physique et expérimentale.	EPHRUSSI	T Génétique.
PAUTHENIER	T Electrotechnique générale.	WURMSER	T Biologie physico-chimique.
De BROGLIE	T Théories physiques.	BAUER	T Chimie - Physique.
JOB	T Chimie générale.	RIVIERE	T Géologie (P. C. B.).
PRENANT	T Anatomie et Histologie comparées.	GAUTHERET	T Biologie Végétale (P.C.B.).
COMBES	T Physiologie végétale.	LUCAS	T Physique.
GARNIER	T Géométrie supérieure.	A. THOMAS	T Evolution des êtres organisés.
PÈRÈS	T Mécanique des fluides et applications.	ARNULF	Optique appliquée.
JAUGIER	T Physiologie générale.	MAX MORAND	Physique.
TOUSSAINT	T Technique Aéronautique.	SOLEILLET	Physique.
M. CURIE	T Physique (P. C. B.).	FORTIER	T Mécanique expérimentale des fluides.
G. RIBAUD	T Hautes températures.	DANJON	T Astronomie.
CHAZY	T Mécanique analytique et Mécanique céleste.	FROMAGEOT	T Chimie Biologique.
CROZE	T Physique théorique et physique céleste.	LAPORTE	T Physique générale et Radioactivité.
DUPONT	T Théories chimiques.	JANET	T Mathématiques générales.
VALIRON	T Calcul différentiel et Calcul intégral.	PETIT	T Biologie maritime.
BARRABÉ	T Géologie structurale et géologie appliquée.	QUENEY	T Météorologie et dynamique atmosphérique.
G. DARMOIS	T Calcul des probabilités et Physique mathématique.	GALLIEN	T Biologie animale (P.C.B.).
Jacques BOURCART	T Géographie physique et Géologie dynamique.	EICHHORN	T Biologie végétale (P.C.B.).
AUBEL	T Chimie biologique.	DE CUGNAC	T Biologie végétale (P.C.B.).
M ^{me} JOLIO-CURIE	T Physique générale et Radioactivité.	M ^{lle} CAUCHOIS	T Chimie-Physique.
PLANTEFOL	T Botanique.	THELLIER	Physique du Globe.
CABANNES	T Recherches physiques.	AUDUBERT	Electrochimie.
GRASSÉ	T Evolution des êtres organisés.	L'HÉRITIER	Génétique.
PRÉVOST	T Chimie organique.	GRIVET	T Radio Electricité.
BOULIGAND	T Application de l'analyse à la Géométrie.	PONCIN	Mécanique des fluides.
CHAUDRON	T Chimie appliquée.	THIRY	T Mécanique appliquée.
WYART	T Minéralogie.	DUBREIL	Mathématiques générales.
TEISSIER	T Zoologie.	QUELET	Chimie (P. C. B.)
MANGENOT	T Biologie végétale.	CAGNIARD	Géophysique appliquée.
P. AUGER	T Physique quantique et relativité.	CHAMPETIER	Chimie appliquée.
MONNIER	Physiologie générale.	CUVILLIER	Géologie structurale et Géologie appliquée.
PIVETEAU	T Géologie.	JUNG	T Pétrographie.
ROCARD	T Physique.	TRILLAT	Physique (P. C. B.).
H. CARTAN	T Mathématiques (E. N. Supérieure).	WIEMANN	Chimie (P. C. B.).
SCHAEFFER	T Physiologie des fonctions.	JACQUINOT	T Physique (P. C. B.).
LAFFITTE	T Chimie générale.	VASSY	Physique de l'atmosphère.
FAVARD	T Mécanique générale.	DESTOUCHES	Théories physiques.
COULOMB	T Physique du Globe.	M. PRUVOST	T Géologie.
		AMIEL	Chimie (P. C. B.).
		HOCART	Minéralogie.
		MACHEBEUF	Microbiologie.
		J.-P. MATHIEU	Physique (P. C. B.).
		COUTEAUX	Biologie animale (P.C.B.).
		MAY	Biologie animale (P.C.B.).
		CHOQUET	Calcul différentiel.
		FELDMANN	Biologie (P. C. B.).
		GUINIER	Physique (P. C. B.).
		JOST	Biologie (P. C. B.).

Secrétaire CH. MONIER

A MA MERE, A MON PERE

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A Monsieur le Professeur E.F. TERROINE,

En témoignage de mon respectueux attachement,
et avec l'expression de mes sentiments
reconnaissants. Son enseignement si vivant et
si enthousiaste, ainsi que le temps passé dans
son laboratoire, m'ont incitée à continuer
dans la voie de la recherche.

A Monsieur le Professeur J. ROCHE,

Qui a bien voulu m'accueillir dans son labora-
toire et a dirigé mes recherches avec tant de
bienveillance, en me permettant de les mener à
bien; je suis heureuse d'avoir l'occasion d'a-
dresser, avec ma reconnaissance pour l'amicale
sollicitude qu'il n'a cessé de me témoigner,
l'expression de ma respectueuse affection.

A Monsieur le Professeur **M. PRENANT**

qui a bien voulu présider mon jury
de thèse, avec mes sentiments de
respectueuse reconnaissance.

Je remercie Monsieur le Professeur **C. FROMAGEOT**

d'avoir bien voulu examiner mon
travail avec attention et de m'avoir
honorée de ses conseils bienveillants.

J'exprime à Mademoiselle le Professeur **E. LE BRETON**

ma reconnaissance pour avoir bien
voulu s'intéresser à mon travail et
l'examiner avec tant de bienveil -
lance.

INTRODUCTION

L'action d'hormones sur la régulation physiologique d'activités enzymatiques se manifeste dans divers domaines. Les hormones sont en effet susceptibles soit de modifier la teneur en enzymes de certains tissus, soit de se comporter, directement ou indirectement, comme des activateurs ou des inhibiteurs des systèmes enzymatiques, soit de participer à la constitution de ceux-ci. A l'heure actuelle les données expérimentales recueillies sur ce sujet sont encore insuffisantes pour permettre d'étudier sur un plan général les problèmes que pose l'interaction des hormones et des enzymes. Néanmoins, deux aspects de ceux-ci se dégagent déjà clairement : des actions hormonales sont spécifiques de divers enzymes et, par ailleurs, certaines d'entre elles ne s'exercent que dans un seul organe récepteur. Nous nous proposons d'étudier ici l'influence des hormones sexuelles, en particulier celle des hormones femelles sur certains systèmes enzymatiques : Notre travail portant principalement sur la régulation hormonale des activités phosphatasique (alcaline) et arginasique, nous nous étendrons particulièrement sur les travaux antérieurs auxquels a donné lieu leur étude. Néanmoins, il nous a paru qu'il y avait lieu de leur adjoindre des données établies sur d'autres enzymes, afin de montrer le caractère général des phénomènes étudiés et d'en faire ressortir les aspects à l'aide d'exemples très divers.

1.- β Glucuronidase

Les oestrogènes et la progestérone et son dérivé le pregnanediol étant partiellement excrétés par conjugaison avec l'acide glucuronique, on a pu penser que la β -Glucuronidase joue un rôle important dans le métabolisme des hormones sexuelles femelles. Dès 1944, FISHMAN et FISHMAN (69) et après eux FISHMAN (62), LEONARD et KNOTIL (151), HARRIS et COHEN (97) ont observé, chez des souris femelles ovariectomisées, une diminution de l'activité β -glucuronidasique de l'utérus, et sa restauration par administration d'oestrogènes. Ces modifications paraissent spécifiques des oestrogènes; en effet, la progestérone associée à ces derniers ne modifie pas la réponse utérine de l'enzyme à l'oestradiol (97), il en est de même pour le propionate de testostérone; ce dernier administré seul n'augmente pas la teneur en β -glucuronidase de l'organe (60, 62). Chez le même animal le vagin ne répond pas de la même manière à l'ovariectomie : il ne présente après celle-ci aucune diminution de l'activité β -glucuronidasique (97) ou peut-être, une très faible réduction (33).

L'endomètre humain est un tissu très riche en β -glucuronidase; or, sa teneur en enzyme augmente pendant le cycle menstruel, en passant par un maximum au moment de l'ovulation (194).

Le tissu cervical humain possède une activité plus grande pendant la grossesse qu'à l'état normal. Au cours de la première, la glande mammaire est riche en β -glucuronidase et des valeurs beaucoup plus élevées sont fréquemment obtenues dans le cancer du sein (FISHMAN et ANLYAN (66)). Des résultats analogues ont récemment été signalés par KERR et ses collaborateurs (112) sur la souris cancéreuse.

Des tumeurs malignes humaines, étudiées par FISHMAN et ses collaborateurs (66, 67, 68, 71), se sont montrées plus riches en enzyme que les tissus voisins (tumeurs du sein, du tractus gastro-intestinal, de la peau, des poumons, de l'utérus, des os, etc...); il existerait une relation entre l'augmentation du taux de la β -glucuronidase et

la vitesse de croissance des tumeurs malignes, ce qui pourrait être relié au rôle de la β -glucuronidase dans le métabolisme des oestrogènes.

L'administration de ceux-ci entraîne un accroissement du taux de l'enzyme dans le sérum humain (34); il en est de même dans le traitement de la ménopause au stilboestrol (70).

Pendant la grossesse, on observe une augmentation de l'activité β glucuronidasique du sérum (33 61, 158) et, après la parturition, sa diminution peut être retardée par l'administration de stilboestrol (72); les oestrogènes seraient donc responsables, pour une large part, de l'élévation du taux de l'enzyme du sérum au cours de la grossesse.

Chez des rats en gestation une augmentation de la concentration de l'enzyme se manifeste dans le sérum et le foie (BERNARD et ODELL (21)). Pour FISHMAN (62) et COHEN (33), l'activité enzymatique du foie, du rein, de la rate de la souris femelle ne subit de modification sensible ni après ovariectomie, ni par administration d'oestrogènes; cependant KEER et ses collaborateurs (111) estiment que l'injection d'oestrone (mais non d'oestriol ou d'oestradiol) produit une augmentation de la teneur en enzyme du foie. HARRIS et COHEN (97) signalent que l'administration de progestérone associée à l'oestradiol diminue la teneur en β -glucuronidase du vagin, du foie, du rein et de la rate.

Deux hypothèses sont en présence pour expliquer le rôle joué par la β -glucuronidase. Pour LEVY, KEER et collaborateurs (111, 112, 113, 153) elle est exclusivement associée à un processus de croissance cellulaire. Les conclusions tirées d'études in vitro tendent à prouver que l'enzyme n'est dans les cellules qu'un agent d'hydrolyse, rien ne permettant de considérer qu'il intervienne dans le métabolisme ou l'action des hormones oestrogéniques.

La position de FISHMAN est tout autre : pour lui (62) la "conjugaison métabolique" des oestrogènes, représentée par des substances telles que le glucuronate d'oestriol, caractérise une étape de l'utilisation des oestrogènes par les tissus.

Dans l'état actuel de nos connaissances, FISHMAN (63, 64) préfère considérer la fonction in vivo de la β -glucuronidase comme celle d'un enzyme de conjugaison opérant dans un symplexe cytoplasmique enzymatique ("an interpreted multipoint cytoplasmic system"). Le même auteur

insiste sur l'absence de preuve expérimentale permettant d'affirmer que l'enzyme fonctionne in vivo exclusivement comme un agent d'hydrolyse des glucuronates; il indique au contraire que les observations faites in vivo permettent de conclure à une action de la β -glucuronidase dans le sens de la synthèse des glucuronates, plutôt que dans celui de leur hydrolyse. La β -glucuronidase ne jouerait pas de rôle dans la croissance cellulaire, les organes du nouveau-né et de la souris jeune ne renfermant pas l'enzyme à concentration élevée et la croissance d'un tissu n'étant pas toujours accompagnée d'une augmentation de l'activité β -glucuronidasique (65).

Quel que soit le rôle joué par la β -glucuronidase dans le métabolisme ou dans l'action des hormones oestrogènes, la fonction de l'enzyme paraît être associée à la division et à la multiplication cellulaires, ce qui confère un grand intérêt aux modifications physiologiques de son activité et à leur contrôle hormonal.

2.- Succino-déshydrogénase et succino-oxydase.

Certains enzymes participent à la respiration des tissus, entre autres la succino-déshydrogénase et la succino-oxydase, ont été particulièrement étudiées tant en ce qui concerne leurs changements de taux d'origine hormonale qu'en ce qui concerne l'influence des oestrogènes sur leur action in vitro.

Connaissant les propriétés des androgènes et des oestrogènes sur la croissance des organes de reproduction, on a suivi les modifications du taux de la succino-déshydrogénase dans les glandes accessoires mâles qui répondent aux androgènes par un développement marqué et l'on a recherché si les oestrogènes modifient cette réponse.

La castration entraîne une diminution de la teneur en succino-déshydrogénase des vésicules séminales et de la prostate (46) et, par ailleurs, la concentration normale de l'enzyme peut être maintenue dans ces organes si l'on administre du propionate de testostérone immédiate-

ment après la castration; il en est de même si l'on injecte simultanément de l'oestradiol et de la testostérone. Il semble néanmoins que l'oestradiol diminue parfois légèrement l'activité de la succino-déshydrogénase, particulièrement dans la prostate.

La baisse considérable de la teneur en succino-déshydrogénase, 6 à 8 jours après la castration, pose la question de savoir si le type de métabolisme est le même dans les glandes de l'animal castré et dans les tissus soumis à l'influence trophique de la testostérone. Si l'on admet que l'activité de la succino-déshydrogénase est un indicateur de l'activité totale des enzymes intervenant dans le cycle de KREBS, les oxydations apparaissent comme faibles dans les tissus des glandes accessoires du castrat, comparativement à celles d'animaux normaux ou traités à la testostérone (183).

MEYER et MC SHAN (180, 183) ont, en outre, étudié l'interaction des hormones et de l'enzyme dans le corps jaune, dont la différenciation, la croissance et les fonctions sont bien connues. En 1945, MEYER, MC SHAN et ERWAY (181) examinant le tissu lutéinique des ovaires de Rat en gestation et en pseudo-gestation observent qu'il est riche en succino-déshydrogénase. Plus tard, MEYER, SOUKUP, MC SHAN et BIDDULPH (184) constatent une augmentation importante et rapide de l'enzyme pendant les sept à onze premiers jours de la gestation. L'importante activité enzymatique pendant la première semaine correspond à une différenciation de nouvelles cellules lutéiniques (15, 16, 17), à une augmentation constante du volume du corps jaune et à une production abondante de progestérone (8, 55). Pendant la deuxième moitié de la gestation, à partir du 11^{ème} jour, le corps jaune augmente très rapidement de poids (149) et de volume (17), mais sa concentration en enzyme reste constante. MEYER et MC SHAN (183) ont émis l'hypothèse que les oestrogènes pourraient inhiber la production ou l'activité de la succino-déshydrogénase, pendant la deuxième moitié de la gestation. Ces hormones provoqueraient un déplacement de la voie métabolique typique vers une autre alternative et produiraient ainsi une hypertrophie cellulaire caractéristique de cette phase. La teneur en enzyme du corps jaune de grossesse diminue dès la

mise-bas, fait lié à la rapide perte de poids du corps jaune, laquelle commence avant la parturition et se poursuit rapidement pendant les quatre premiers jours de la lactation. Les activités enzymatiques des corps jaunes de lactation sont plus élevées que celles des corps jaunes de gestation, fait en contradiction avec la croissance du corps jaune de lactation, processus lent et constant.

Dans le but d'élucider les mécanismes par lesquels agissent les hormones, MEYER, MC SHAN et leurs collaborateurs (54, 160, 161, 162, 183) ont étudié l'action in vitro des oestrogènes naturels et synthétiques, d'androgènes, sur la succino-déshydrogénase et la cytochrome oxydase des homogénéisats de foie et, accessoirement, d'autres tissus (coeur, rein, hypophyse, glandes surrénales).

Le stilboestrol et le benzoestrol inhibent la succino-oxydase en intervenant sur la cytochrome oxydase de ce système. Le stilboestrol, ses dérivés et divers autres corps inhibent directement la succino - déshydrogénase. Cependant, une diminution in vitro de l'activité de la succino-oxydase du foie et du rein de rats préalablement traités pendant dix jours par 25mg de diéthylstilboestrol n'a pas été observée (161, 182). Dans ce cas, pour MEYER et MC SHAN (183), il semble que l'hormone soit présente à une concentration très faible dans le tissu étudié et que, si un complexe oestrogène-enzyme se forme dans les cellules, il puisse se dissocier dans un homogénéisat dilué de telle sorte que l'inhibition in vitro ne puisse pas se faire sentir. Dans un seul cas, celui du tissu cérébral, on paraît retrouver in vivo l'inhibition observée in vitro (85).

WIGHT et BURK (232) signalent que le diéthylstilboestrol inhibe l'activité de la succino-oxydase des mitochondries obtenues à partir d'homogénéisats de tumeurs. Cette inhibition est très réduite ou disparaît entièrement par administration simultanée de progestérone et de testostérone. Si les oestrogènes exerçaient une action inhibitrice sur les enzymes oxydants in vivo aussi bien qu'in vitro, on pourrait penser que les hormones agissent comme régulateurs de systèmes enzymatiques, comme l'a suggéré BARRON (14). L'action inhibitrice de l'hormone produi-

rait un déplacement de l'équilibre existant dans les cellules, ce qui entraînerait des changements qualitatifs et quantitatifs dans le mode d'action des enzymes des tissus.

3.- Cholinestérase.

La cholinestérase existe dans le plasma de nombreuses espèces animales mais l'enzyme est absent ou existe à des concentrations très faibles dans le sang de certains animaux (9, 91, 178) (ruminants, oiseaux, poissons). La cholinestérase a été décelée dans d'autres tissus, tels que le pancréas (179), l'ovaire humain (148), les glandes de HARDER, l'utérus, le foie (209) et les testicules du Rat (100). Elle est absente dans les tissus des ruminants (91).

Certains auteurs ont signalé que la teneur en cholinestérase du plasma humain (et du foie) est influencée par certaines hormones (152, 191, 208, 238, 239). D'après MIHAILESCO et RADULESCO (186) l'oestrone à des concentrations supérieures à 25 unités par centimètre cube inhibe la cholinestérase du sérum. Au contraire BIRKHAÜSER (24) ne trouve pas d'action in vitro au dipropionate d'oestradiol sur la cholinestérase du foie de Rat. In vivo, l'oestradiol augmente l'activité cholinestérasique du foie secondairement à une augmentation de l'acétylcholine.

En 1940, BIRKHAÜSER et ZELLER (25) signalent que le foie de Rat femelle adulte est trois fois plus actif que celui des mâles. Des observations similaires ont été faites en 1941 par BEVERIDGE et LUCAS pour le sérum (22). La nature de ces différences sexuelles de la cholinestérase du sérum de Rat a été étudiée avec beaucoup de soin par SAWYER et EVERETT (56, 208). Ces auteurs signalent un parallélisme entre les teneurs en cholinestérase du sérum et l'activité des oestrogènes mais non de la progestérone. Les activités enzymatiques sont faibles lorsque l'organisme est pauvre en oestrogènes (première moitié de la gestation, pseudo-gestation, mise-bas), mais elles sont élevées dans des conditions caractérisées par une grande activité oestrogénique (oestrus et deuxième

moitié de la gestation). Ce parallélisme ne se retrouve pas chez la femme. Le taux de l'enzyme reste sensiblement le même pendant toute la durée de la grossesse (13).

Chez le Rat (56, 208), après ovariectomie, le taux de la cholinestérase du sérum sanguin diminue et demeure juste un peu plus élevé que chez le mâle. La castration de celui-ci entraîne, au contraire, une augmentation de l'activité enzymatique par un mécanisme difficile à expliquer.

Chez les femelles castrées, l'administration d'oestradiol rétablit le taux sanguin de la cholinestérase à une valeur normale. Le propionate de testostérone exerce une action antagoniste; administré seul, il diminue la teneur en enzyme du sérum jusqu'à une valeur équivalente à celle observée après la castration. La progestérone n'agit pas sur la cholinestérase du sérum de Rats femelles castrés.

Chez le Cobaye mâle (229), le taux de l'enzyme du sérum diminue après la castration et peut être rétabli à sa valeur normale par administration de testostérone. Bien que l'explication des effets des hormones sexuelles sur la cholinestérase ne soit pas claire, il serait intéressant d'en continuer l'étude pour comprendre la signification de ces phénomènes. Il convient d'insister sur le fait que chez le Rat, l'augmentation de la teneur en cholinestérase du sérum semble être spécifique des oestrogènes. La progestérone est inactive alors que la testostérone exerce une action antagoniste sur l'augmentation du taux de l'enzyme provoquée par l'oestradiol seul. Ces résultats n'ont pas été confirmés chez la Femme et le Cobaye.

4.- Phosphatase alcaline.

Des variations quantitatives de l'activité phosphatasique alcaline des tissus ont été signalées à plusieurs reprises par de nombreux auteurs; les plus caractéristiques sont celles d'origine hormonale. La répartition histologique de l'enzyme dans l'utérus a été étudiée pendant le cycle ovarien et la grossesse par GOMORY (84), KABAT et FURTH (105) et

WISLOCKI et DEMPSEY (234). Des variations de l'enzyme dans l'épithélium vaginal du Rat ont été signalées par RING (200) pendant le cycle oestrien normal et il existerait une relation entre la phosphatase alcaline et le processus de kératinisation du tissu.

L'ovariectomie entraîne une diminution du taux de l'enzyme dans l'utérus et le vagin et l'administration d'oestrogènes à des femelles castrées (Rat et Souris) une importante élévation de l'activité enzymatique de ces deux récepteurs (5, 6, 49, 80, 97, 102, 103, 198, 221).

D'autres stéroïdes, tels que le propionate de testostérone ou la progestérone sont sans action sur l'utérus de Souris. ATKINSON et ELMANN (5) d'une part, HARRIS et COHEN (97), d'autre part, indiquent que, chez cet animal, la progestérone associée à l'oestradiol ne modifie pas la réponse obtenue avec l'oestradiol seul. Chez les Singes, ATKINSON et ENGLE (7) ont observé une augmentation de la phosphatase alcaline dans l'endomètre par action des oestrogènes et une réduction consécutive à l'administration de progestérone. FUENZALIDA (80) retrouve chez le Cobaye l'action antagoniste de l'oestradiol et de la progestérone sur le pouvoir phosphoestérasique de l'utérus. L'utérus de Souris d'une part, de Singe et de Cobaye d'autre part, réagirait d'une manière différente à la progestérone. Chez la Femme, l'activité enzymatique est importante pendant la phase de prolifération, réduite pendant la phase sécrétrice et disparaît quelques jours avant la menstruation.

Chez le Pigeon, une étude approfondie du tractus génital femelle a été entreprise par AMYA B. KAR, pour lequel les oviductes de pigeons normaux sont dépourvus de phosphatase alcaline. L'injection de testostérone entraîne un très léger accroissement du taux de l'enzyme, le di-propionate d'oestradiol suscite un enrichissement considérable en celui-ci (110). L'injection de progestérone abaisse le taux de l'enzyme du système génital (109); il y aurait donc, chez le Pigeon, une action antagoniste de l'oestradiol et de la progestérone sur la phosphatase alcaline de l'oviducte.

Dans l'ovaire de pigeons normaux, l'activité enzymatique se manifeste dans la thèque, les vaisseaux sanguins et le stroma; le traitement par les androgènes entraîne une mobilisation massive de la phosphatase alcaline de la thèque (108).

Des modifications enzymatiques du corps jaune pendant la gestation et la lactation ont été signalées chez le Rat par STAFFORD et ses collaborateurs (218). Dans le corps jaune de gestation, la phosphatase augmente rapidement pendant toute la période de gravidité; dans le corps jaune de lactation, l'activité phosphatasique augmente jusqu'au 15^{ème} jour et diminue entre le 15^{ème} et le 21^{ème} jour de lactation.

DEMPSEY, BUNTING et WISLOCKI (48) examinant la glande mammaire du Rat pendant la gestation et au cours de la lactation, ont localisé la phosphatase alcaline dans l'épithélium, les cellules myoépithéliales et l'endothélium capillaire. La phosphatase de l'épithélium diminue pendant la gestation, mais une certaine activité persiste dans les vaisseaux sanguins et les cellules myoépithéliales. Pour FOLLEY et GREENBAUM (74), la quantité de phosphatase alcaline de la glande mammaire du Rat augmente rapidement au cours de la gestation, atteint un maximum à la mise-bas, se maintient au même niveau pendant la lactation et décroît après le sevrage. La glande mammaire concentrerait probablement les phosphatases du sang par un mécanisme analogue à celui de la formation des sels des os (156), la phosphatase alcaline intervient activement dans un ensemble de processus qui comporte la formation de phosphatase tricalcique comme produit intermédiaire ou final (202).

La répartition histologique de la phosphatase alcaline dans le tractus génital mâle, étudiée par de nombreux auteurs, indique une localisation exclusive de l'enzyme dans les glandes annexes (215). Les travaux de MOORE et MAYER (190) et de MANN (164) ont montré que le sperme contient du fructose et qu'il se charge en sucre au cours de son passage dans le tractus génital. La répartition topographique de la phosphatase alcaline paraît indiquer que cet enzyme joue un rôle dans le passage du glucide du milieu intérieur vers le liquide séminal (215). Une étude biochimique récente de BOUCHILLOUX et MENAGER (26) indique

que le sperme de Bélier et de Taureau renferme des phosphomonoestérases alcaline et acide en proportions diverses dans l'une et l'autre espèce et dont l'origine est complexe (testicule et glandes annexes). L'absence de fructose diphosphatase et la présence en abondance d'une apyrase alcaline sont en accord avec la conception de MANN et LUTWAK-MANN(165) sur le mécanisme de la formation du fructose spermatique.

L'effet de la castration sur la phosphatase alcaline du tractus génital mâle a fait l'objet de nombreux travaux, dont les résultats ne sont pas toujours concordants. Chez la Souris, ATKINSON (4) note la disparition complète de l'enzyme dans la vésicule séminale dix jours après la castration. BERN (19) a constaté sa disparition presque totale dans la paroi fibromusculaire et sa présence dans le stroma subépithélial de la vésicule séminale et du canal déférent. Pour SOULAIRAC et THIBAUT (215, 216), chez le Rat, la castration supprime l'activité dans tout le tractus génital; DEMPSEY et DEMPSEY et collaborateurs (47, 49) indiquent l'absence de glycérophosphatase dans la vésicule séminale un mois après la castration. Pour d'autres auteurs (20, 219) la castration n'entraîne qu'une diminution de l'enzyme dans les vésicules séminales et la prostate. Chez le Cobaye, l'ablation des testicules provoque une baisse de l'activité dans la prostate (NAVA et FIORE (192)) et dans la vésicule séminale (BERN (20)); par contre, ce dernier auteur signale que la teneur en enzyme de la prostate et du canal déférent est trop faible pour être dosée.

L'administration d'androgènes à des mâles castrés de différentes espèces animales rétablit le taux normal de la phosphatase alcaline (4, 47, 49, 183, 192, 195, 215, 216, 219) et la structure morphologique (92) des glandes annexes.

Sous l'action des oestrogènes, SOULAIRAC et THIBAUT (216, 217) constatent la réapparition de l'activité enzymatique dans tout le tractus génital du Rat castré, mais on n'obtient jamais une réponse analogue à celle donnée par la testostérone (216, 217). De même BERN et LEVY (20) signalent dans la prostate de rats castrés traités aux oestrogènes une activité phosphatasique plus grande que celle du castrat. Chez la Souris,

les oestrogènes maintiennent les localisations de l'activité fibro-musculaire de la vésicule séminale et du canal déférent (19).

Il est difficile de généraliser les actions des stéroïdes sur la phosphatase alcaline du tractus génital mâle. La répartition de l'enzyme varie selon les espèces animales (18, 166) et pour une même espèce, les différents organes sexuels secondaires réagissent différemment : chez le Rat et le Lapin, l'hypertrophie fibro-musculaire résultant du traitement aux oestrogènes n'est pas accompagnée d'une augmentation notable de l'activité enzymatique, celle-ci est au contraire considérable chez le Cobaye (20); la vésicule séminale du Rat est, par ailleurs, plus sensible à l'administration de testostérone que ne l'est la prostate (219).

L'action des androgènes, loin de se limiter à la restauration des organes sexuels chez les castrats et souvent à leur hypertrophie chez les animaux normaux s'étend à la quasi totalité des tissus. Le rein, par exemple, est à cet égard très sensible aux androgènes (114, 116, 122, 212). Une observation initiale de SELYE (211), pour qui les reins sont hypertrophiés chez les souris recevant du propionate de testostérone, a suscité de nombreux contrôles, qui paraissent aboutir à la notion d'un pouvoir rénotrophique distinct de l'effet androgénique (115, 116, 122, 144).

Les premières expériences de KOCHAKIAN et collaborateurs indiquent que l'administration de propionate de testostérone réduit l'activité de la phosphatase alcaline des reins chez des souris normales et castrées (132, 133). Les enzymes du foie et de l'intestin ne sont modifiés ni par la castration, ni par le traitement aux androgènes. Plus tard, KOCHAKIAN constate que la castration élève la concentration en phosphatase alcaline par gramme de tissu rénal, alors que tous les autres stéroïdes qui augmentent le poids du rein diminuent l'activité enzymatique de l'organe (118, 125, 126, 139). Chez le Rat, les androgènes produisent un faible accroissement du poids du rein, le taux de phosphatase alcaline est légèrement plus grand dans le rein des animaux traités aux androgènes (120, 123, 136); dans le foie on trouve une élévation irré-

gulière mais persistante (136). L'augmentation de la phosphatase alcaline du rein indique que la quantité d'androgènes administrés aux rats n'était pas excessive (136). Le taux de cet enzyme augmente en effet chez la Souris lorsque les doses d'androgènes administrées sont faibles et diminue pour des doses plus fortes. Une diminution semblable à celle de la Souris a été obtenue chez le Rat (223) traité par de très fortes doses d'androgènes (10 mg par jour de propionate de testostérone pendant dix jours). Pour SOULAIRAC et ses collaborateurs (214) la castration entraîne une diminution des phosphatases rénales. L'administration de propionate de testostérone à des rats mâles castrés ne modifie pas la teneur en enzyme de l'organe.

Chez le Hamster (121, 130) et le Cobaye (101, 135) mâles, la castration ne provoque aucun changement dans le poids du foie et du rein, mais elle abaisse l'activité phosphatasique alcaline du rein; celle-ci est restaurée par le traitement aux androgènes, l'activité enzymatique du foie ne présentant alors aucun changement. Les espèces animales réagissent donc très différemment à la castration et à l'administration d'androgènes.

Chez la Souris, l'implantation d'oestrogènes augmente le poids du corps et, à un degré moindre, celui du rein (116), alors que la progestérone est sans action sur le poids de ces organes. Plus tard, KOCHAKIAN (124) précise que les oestrogènes augmentent le poids de la Souris à faibles doses et le diminuent lorsque les doses sont plus fortes. Le rein, contrairement aux organes mâles accessoires (vésicules séminales et prostate) ne subit aucun changement (ou une modification très légère) sous l'action des oestrogènes, mais on obtient une diminution du poids de l'organe lorsque la quantité d'oestrogènes provoque une chute de poids de l'animal. Les oestrogènes sont sans action sur la phosphatase alcaline du rein (124), à forte dose, il y a une légère diminution de la teneur en enzyme de l'organe (134). Quand les oestrogènes sont administrés en même temps que la testostérone (134) le pouvoir androgénique de la testostérone diminue mais aucune variation de son pouvoir rénotrophique ne se manifeste; dans ce cas, les oestrogènes ne modifient pas l'action de la testostérone sur la phosphatase alcaline du rein.

Chez le Rat castré, TISSIERES (223) note au contraire que l'oestradiol semble renforcer l'activité; pour SOULAIRAC et collaborateurs (214) la castration entraînant chez le Rat une diminution des phosphatases rénales, celles-ci sont rétablies par des oestrogènes tels que le benzoate d'oestradiol et surtout le diéthylstilboestrol. Chez le Rat mâle non castré, ce dernier corps augmente notablement l'activité phosphatasique normale.

Les résultats obtenus sur le rein ne sont pas toujours concordants. Les espèces animales réagissent différemment à la castration et à l'administration d'hormones sexuelles.

Il est incontestable cependant qu'un contrôle hormonal s'exerce sur l'activité phosphatasique alcaline de certains tissus. Dans l'ensemble, le tractus génital mâle a été longuement examiné; par contre, de nombreuses lacunes, que nous nous proposons de combler, se manifestent dans l'étude des organes de la femelle. L'administration d'oestrogènes à des femelles castrées (Rat et Souris) provoque une importante augmentation de la phosphatase alcaline de l'utérus. La progestérone a fait l'objet de peu d'études histochimiques et les résultats obtenus sont contradictoires. Pour certains auteurs, cette hormone est inactive chez la Souris; pour d'autres, il existe chez le Singe et le Cobaye un antagonisme entre l'oestradiol et la progestérone vis-à-vis de l'activité phosphatasique alcaline de l'utérus. Il convenait donc, au moyen de méthodes biochimiques, de reprendre et d'étendre ces études pour préciser l'action antagoniste de ces deux hormones.

5.- Arginase.

L'activité arginasique des divers tissus de mammifères paraît, en dehors de son rôle sur l'uréogénèse, participer à des processus physiologiques sur lesquels s'exerce un contrôle hormonal.

La meilleure source d'arginase est le foie des mammifères (79). Pour FOLLEY et GREENBAUM (73) la glande mammaire en activité occupe le 2^o rang; les autres sources importantes sont les testicules, le rein et l'intestin.

Le foie des animaux uréotéliques étant le siège de l'uréogénèse et renfermant en abondance de l'arginase, CLEMENTI (31, 32) a depuis longtemps formulé l'hypothèse que cet enzyme participerait à la formation de l'urée. Cette conception a trouvé une base expérimentale dans les travaux de KREBS (146), KREBS et HENSELETT (147). Chez le fœtus humain, le cycle ornithine-urée se développe vers le 3ème ou 4ème mois (163). LIGHTBODY (154) observe que, chez le Rat nouveau-né, l'arginase du foie augmente considérablement au 3ème ou 4ème jour après la naissance, diminue à partir de ce moment jusqu'à la fin de l'allaitement et s'élève à nouveau après le sevrage.

Le contrôle du métabolisme azoté des mammifères par diverses hormones et les multiplications cellulaires régies par celles-ci comportent des variations parfois très importantes de l'activité arginasique de certains organes. Celle-ci augmente dans le foie au cours de la lactation (74), diminue après hypophysectomie (77, 78) et plus encore après surrénalectomie (75, 89). Chez les Rats mâles surrénalectomisés (141) et normaux (129) l'administration de glucocorticoïdes ne produit aucun changement dans l'activité arginasique du foie malgré une stimulation intense du catabolisme des protéines accompagnée de gluconéogénèse. FRAENKEL-CONRAT et ses collaborateurs (78), FOLLEY et WATSON (76), au contraire, ont noté une augmentation de la teneur en enzyme du foie de rats traités pendant quelques jours aux glucocorticoïdes. KOCHAKIAN et ROBERTSON (137) ont récemment repris ces études sur des souris castrées pour éclaircir les rapports qui pourraient exister entre l'activité arginasique du foie et les modifications apportées par la cortisone au métabolisme des protéines. L'augmentation de l'activité enzymatique du foie est tardive; chez la Souris comme chez le Rat (129, 141), le taux de l'enzyme reste invariable pendant les périodes où le catabolisme des protéines est important. Il ne semble donc pas que l'accroissement de l'activité arginasique du foie soit associé à une surproduction d'urée (78); KOCHAKIAN et ses collaborateurs suggèrent qu'elle pourrait être due à un remaniement interne et à une réorganisation des protéines de l'organisme.

Les diabètes alloxanique et phlorizinique entraînent une augmentation du métabolisme endogène des protéines sans qu'il y ait de changements significatifs de l'activité arginasique du foie.

Pour la plupart des auteurs, les hormones sexuelles sont sans action sur le pouvoir arginasique du foie. Quel que soit l'animal étudié (Souris, Rat, Hamster, Cobaye) l'arginase du foie n'est modifiée ni par la castration ni par l'administration d'œstrogènes ou d'androgènes (101, 117, 119, 120, 123, 124, 125, 130, 134, 136, 139). Pour MARSILI (172) au contraire, le propionate de testostérone diminue le taux de l'enzyme du foie chez le Rat castré et l'administration d'androgènes à des rats normaux l'augmente. Pour KOCHAKIAN et CLARCK (131) le propionate de testostérone augmente l'arginase du foie chez le Rat castré.

L'activité arginasique du rein subit au contraire d'importantes modifications. La castration se manifestant chez la Souris par une diminution du poids du rein, on observe une augmentation de la teneur en enzyme par unité de poids du tissu rénal, mais la quantité totale d'enzyme reste inchangée (117).

Chez le Hamster et le Cobaye mâles, la castration ne modifie pas le poids du rein, elle produit un accroissement de son activité arginasique chez le premier et une diminution chez le second. KOCHAKIAN et ses collaborateurs (117, 119, 125, 134, 139) ont poursuivi un important ensemble de recherches sur les effets de l'administration de nombreux stéroïdes sur le pouvoir arginasique des organes de la Souris. La plupart des stéroïdes qui entraînent une hypertrophie rénale augmentent considérablement la quantité d'enzyme. La testostérone, le propionate de testostérone, l'androstanol 17 (α), one (3) et l'androstanediol 3 (α) 17 (α) diminuent l'activité arginasique à faibles doses. En administrant des quantités de stéroïdes plus grandes, de manière à obtenir l'hypertrophie rénale, on observe une augmentation de la teneur en arginase qui continue à se manifester même lorsque le rein a cessé de s'hypertrophier. La présence du groupement 17-méthyl dans les stéroïdes très actifs, comme la 17-méthyl testostérone et le 17 méthyl-androstanediol 3 (α) 17 (α) produit une augmentation immédiate de l'activité ar --

ginasique. Au contraire, les stéroïdes les moins actifs provoquent une diminution prolongée du pouvoir enzymatique du rein. Les androgènes produisent chez les Rats castrés (120, 123, 140) une légère hypertrophie du rein et une élévation de la teneur en arginase comparable à celle obtenue chez la Souris; l'activité enzymatique dépend de la quantité d'hormones administrée et ne varie pas en fonction de l'hypertrophie rénale. Chez le Cobaye (101) il y a accroissement de l'activité rénale après administration de 17-méthyl testostérone alors que la testostérone est inactive. La castration entraîne chez l'Hamster mâle un pouvoir enzymatique plus grand, celui-ci est ramené à son taux normal par le traitement aux androgènes (130).

L'augmentation de l'activité arginasique du rein paraît liée à l'anabolisme et non au catabolisme des protéines. Il est, en effet, significatif que les androgènes, dont l'injection à des souris mâles castrées provoque une diminution de l'excrétion azotée et une augmentation du poids traduisant une synthèse de protéines, n'exercent aucune influence sur l'arginase du foie et de l'intestin alors qu'ils s'élèvent fortement celle du rein.

Récemment, KOCHAKIAN (127, 136, 138) a entrepris des études analogues sur le Rat; il constate que l'administration de propionate de testostérone à des rats castrés entraîne un accroissement graduel du rein; l'activité arginasique augmente progressivement et continue à s'élever, même lorsque la rétention azotée a disparu. Il ne paraît pas y avoir de relation directe entre l'activité arginasique du rein et la rétention azotée. L'augmentation du pouvoir enzymatique devrait être reliée à d'autres processus physiologiques; le rein, la vésicule séminale et la prostate continuent à s'hypertrophier même lorsque la rétention azotée produite par les androgènes a disparu.

Les oestrogènes administrés à faible dose provoquent l'augmentation du poids corporel de la Souris et sa diminution à dose forte. L'activité arginasique est alors plus forte, quelle que soit la quantité d'hormones utilisée. La propriété rénотrophique de la testostérone n'est pas modifiée si les oestrogènes sont administrés simultanément

mais la propriété androgénique est alors très réduite. Les élévations du pouvoir arginasique produites par la testostérone ou l' α -oestradiol s'additionnent quand ces deux hormones agissent simultanément (134).

Le rôle de l'enzyme dans le rein paraît lié à un processus distinct de l'uréogénèse et l'on ne peut envisager encore que des hypothèses sur les modalités de la participation de l'arginase rénale à l'anabolisme protéique. Il est intéressant de noter que, chez la Souris, l'association de testostérone et d'oestradiol paraît aller de pair avec l'action synergique de ces hormones à l'égard de l'activité arginasique rénale.

Le rôle de l'arginase dans un ensemble de processus liés à la lactation a été étudié par FOLLEY et GREENBAUM (73, 74, 75). La teneur en enzyme de la mamelle du Rat, pratiquement nulle au cours de la gestation, augmente considérablement après la mise-bas et atteint un maximum peu avant le début de l'involution. Pour FOLLEY et GREENBAUM "les résultats obtenus indiquent que l'arginase mammaire présente une activité en relation avec la désamination des acides aminés de la glande et que l'augmentation de son taux dans la période de la lactation est due à l'amplitude croissante du besoin en résidus désaminés (des acides aminés) pour la synthèse des constituants du lait" (74). Nous avons déjà vu que l'arginase hépatique présente une augmentation nette mais moins forte et reste constante pendant la durée de la lactation. Pour FOLLEY et GREENBAUM (73) la surrénalectomie réduit le taux de l'arginase mammaire et l'administration ultérieure d'extrait surrénal le restaure à sa valeur normale. Les résultats apporteraient la preuve que "la cortico-surrénale peut influencer la lactation par l'intermédiaire de l'arginase mammaire ou, indirectement, par l'action de l'enzyme hépatique" (73).

Chez différents animaux adultes (Chien, Chat, Lapin, Cobaye, Rat, Oiseau) la quantité d'arginase est plus élevée chez le mâle que chez la femelle (12, 53).

Pour MOCHIZUKI et KOTAKE (188) et pour MIHARA (185) l'arginase est présente dans les testicules. KOCHAKIAN (117, 125) au contraire, signale l'absence de cet enzyme dans les testicules de souris impubères

et pubères. Il est intéressant de noter que le sperme est riche en arginine. BALDWIN (12) voit dans l'augmentation du taux de l'arginase des testicules à la puberté une corrélation entre la croissance et la teneur élevée en arginase. Il y aurait un certain parallélisme entre l'intensité des mitoses et l'activité enzymatique d'un tissu comme on le constate dans le testicule.

La participation de l'arginase à l'anabolisme protéique a été invoquée par des nombreux auteurs pour expliquer la teneur élevée en enzyme de tissus néoplasiques. Pour EDLBACHER et MERTZ (52) toutes les tumeurs malignes humaines et toutes les tumeurs expérimentales sont riches en arginase, dont le taux constituerait une sorte d'indice de croissance du tissu. Cette opinion, adoptée par FUJIWARA (82) a été longuement discutée; il ne semble pas qu'elle puisse être retenue. En effet, l'activité arginasique des tumeurs hépatiques et du foie d'embryon est beaucoup moins élevée que celle de l'organe normal (90). D'autre part BACH et LASNETZKI (10, 11) signalent que les tumeurs expérimentales à croissance lente sont beaucoup plus riches en enzyme que celles se développant rapidement. Ces derniers auteurs suggèrent que l'arginase s'oppose à la prolifération de la tumeur ou qu'elle augmente sa nécrose.

Les hormones sexuelles agissent spécifiquement sur l'activité arginasique de certains organes, tels que le rein et la glande mammaire. Le pouvoir arginasique du foie en effet n'est pas modifié par l'administration d'hormones sexuelles alors qu'il semble réagir aux glucocorticoïdes. De même, l'activité enzymatique de l'intestin ne subit aucun changement sous l'action des hormones sexuelles.

Les auteurs ont signalé des teneurs différentes en enzyme chez le mâle et chez la femelle; il est important de noter qu'en dehors des testicules, les organes sexuels n'ont pas été examinés; l'utérus nous a paru mériter une étude approfondie en raison de son hypertrophie au cours de la gestation et de la rapidité de son involution après celle-ci.

CONCLUSION.-

L'action d'hormones sur des systèmes enzymatiques est une notion récente. Les hormones stéroïdes, en particulier celles de la série sexuelle, influencent directement ou indirectement l'activité enzymatique de certains tissus.

Il est remarquable que des actions hormonales sur un même enzyme ne s'exercent parfois que dans un seul organe, comme dans le cas des effets spécifiques d'hormones sexuelles sur certains enzymes rénaux. Par ailleurs, les oestrogènes et la progestérone peuvent ne pas agir indépendamment l'un de l'autre dans l'organisme; ils sont en effet antagonistes dans certains cas et manifestent dans d'autres une synergie, les rapports fonctionnels des deux hormones ovariennes dépendant étroitement des récepteurs (39, 40). Les deux hormones ont une action antagoniste non seulement sur l'utérus, la peau sexuelle et le vagin, mais aussi sur d'autres organes, tels que la glande mammaire. Elles agissent par contre synergiquement pour permettre, par exemple, l'ouverture de la symphyse pubienne. D'autres substances, telles que la désoxycortico - stérone ou la testostérone sont susceptibles de s'opposer à l'action des oestrogènes dans certaines conditions. Un très important ensemble d'observations disparates est donc actuellement en voie de coordination dans ce domaine, à partir de notions tendant à dégager une spécificité physiologique dans les relations entre la nature des hormones, l'enzyme dont l'activité est modifiée par celle-ci et l'organe récepteur dans lequel une réponse est enregistrée.

Ces notions ont dirigé notre travail.

OBJET DU TRAVAIL ET PLAN DE RECHERCHES

Les résultats obtenus sur l'influence exercée par les hormones sexuelles sur la teneur en enzymes de certains tissus sont souvent incomplets, peu cohérents, et nous avons signalé à plusieurs reprises que les réactions enregistrées diffèrent d'une espèce animale à l'autre. L'étude de récepteurs hormonaux non encore examinés, comme la symphyse pubienne par exemple, méritait par ailleurs d'être abordée. Enfin la plupart des recherches antérieures portent sur des animaux mâles, si bien qu'un récepteur aussi important que l'utérus a été incomplètement étudié. Aussi avons-nous entrepris des recherches sur les modifications des activités enzymatiques de la symphyse pubienne, de l'utérus, du placenta, du rein (et accessoirement, de la rate) chez le Cobaye femelle.

Symphyse pubienne et utérus.

La symphyse pubienne, dont le relâchement en fin de gestation relève d'un mécanisme hormonal, constitue un récepteur de choix pour l'étude des réactions d'un tissu aux hormones sexuelles. L'association de folliculine et de progestérone administrée à des femelles castrées provoque une ouverture lente du pubis (36, 37, 41) et l'action synergique de la folliculine et de la relaxine (sérum de lapine gestante) sa dislocation rapide (98). Un petit nombre d'observations histochimiques (220, 221) a montré que le ligament pubien en voie de relâchement renferme de la phosphatase alcaline, en sorte qu'il y avait lieu d'étudier

l'évolution du taux de cet enzyme dans une symphyse largement ouverte ou en voie de fermeture. La régression du ligament pubien pouvant comporter une protéolyse, nous avons dosé la teneur en peptidase de ce tissu au cours de son évolution.

L'administration d'oestrogènes à des femelles castrées provoque chez le Rat et la Souris une importante augmentation de la phosphatase alcaline de l'utérus, surtout étudiée sur le plan histochimique. Il convenait de suivre par des méthodes biochimiques les modifications de la teneur en enzyme de l'utérus de cobayes castrés soumis aux oestrogènes; d'autre part, la progestérone a fait l'objet de peu de travaux dont les résultats sont contradictoires. C'est pourquoi nous avons entrepris une étude biochimique de l'action de la progestérone sur l'activité phosphatasique de l'utérus et recherché si elle ne présentait pas un antagonisme vis-à-vis de la forte augmentation de l'enzyme due à l'oestradiol seul.

L'existence d'une activité peptidasique de l'utérus a été mentionnée par SMITH (213) chez la Lapine et chez la Femme. Il nous a paru intéressant de suivre l'activité de cet enzyme dans l'utérus de cobayes soumis aux traitements hormonaux. Pour HISAW (98) l'utérus élaborerait sous l'incitation de l'oestradiol et de la progestérone une hormone protéique, la relaxine, et nous nous sommes demandé si l'on pouvait attribuer aux peptidases un rôle dans la formation de celle-ci.

De nombreux auteurs ont montré le rôle de l'acide ascorbique dans la physiologie du tissu conjonctif (28, 51, 59, 104, 173, 174, 175, 176, 177, 199, 204, 236, 237). La symphyse pubienne est un récepteur conjonctif de choix vis-à-vis des hormones sexuelles. Par ailleurs, l'influence du scorbut sur la teneur en phosphatase alcaline de certains tissus a été mise en évidence dans diverses conditions expérimentales (27, 43, 44, 87, 173, 196, 204, 205). Aussi y avait-il lieu d'étudier les effets de la carence en acide ascorbique d'une part sur le relâchement de la symphyse, d'autre part sur les activités phosphatasique alcaline et peptidasique du ligament. Nous avons, en outre, étendu ce travail à un autre récepteur, l'utérus.

que rénale. Nous avons, en outre, suivi l'évolution du taux de l'enzyme dans cet organe au cours de la gestation. Parallèlement, nous avons étudié les variations de la teneur en arginase de la rate à différents stades de la gestation afin de les comparer à celles obtenues sur le rein.

L'objet de notre travail est donc d'étudier l'influence exercée par diverses hormones (progestérone, oestradiol, testostérone, relaxine) sur les activités arginasique, peptidasique et phosphatasique (alcaline) de divers organes récepteurs.

Les recherches que nous avons poursuivies seront exposées selon le plan suivant :

I - SYMPHYSE

1°/ - Action de l'oestradiol et de la progestérone sur les activités phosphatasique (alcaline) et peptidasique du ligament pubien et évolution de la symphyse chez le Cobaye.

2°/ - Scorbut et déclenchement hormonal du relâchement de la symphyse pubienne.

II - UTERUS

1°/ - Variations des activités phosphatasique alcaline et peptidasique de l'utérus de cobayes femelles castrés soumis à divers traitements hormonaux (oestradiol, progestérone, oestradiol associé à la progestérone ou à la relaxine).

2°/ - Etude des effets de la carence en acide ascorbique sur les activités phosphatasique alcaline et peptidasique de l'utérus d'animaux traités aux hormones sexuelles femelles.

3°/ - Variations de l'activité arginasique de l'utérus de cobayes soumis à l'action de l'oestradiol, de la progestérone, de ces deux hormones associées et de la testostérone.

4°/ - Modifications des activités arginasique et phosphatasique alcaline de l'utérus au cours de la gestation.

III - P L A C E N T A

Evolution des activités phosphatasique alcaline et arginasique du placenta de Cobaye à différents stades de la gestation.

IV - R E I N

1°/ - Variations de l'activité arginasique du rein de Cobaye femelle castré traité à l'oestradiol, à la progestérone, à l'association de ces deux hormones et à la testostérone.

2°/ - Modifications des activités arginasiques du rein de Cobaye au cours de la gestation. Comparaison avec la rate.

3°/ - Hypertrophie rénale compensatrice et activité arginasique.

RECHERCHES PERSONNELLES

I - SYMPHYSE

1° - Variations des activités phosphatasique alcaline et peptidasique du ligament pubien.

Le relâchement du ligament pelvien de nombreux mammifères à la fin de la gestation est régi par un déterminisme hormonal. RUTH (206) a décrit l'aspect histologique du phénomène : au moment de la puberté un ligament fibreux remplace le massif cartilagineux qui constitue la symphyse. A partir de la cinquième semaine de gestation, le tissu conjonctif interpubien est envahi par des capillaires. Les fibroblastes se multiplient activement et dans le même temps une résorption osseuse frappe les extrémités antérieures du pubis. Pour HISAW (98) une hormone spécifique extraite du corps jaune de truie ou de sérum de lapine gestante, la relaxine, est responsable de ce relâchement. On peut reproduire expérimentalement les phénomènes d'ouverture et de fermeture du pubis. Deux types de traitements permettent d'obtenir le relâchement symphysaire chez le Cobaye femelle castré : l'action synergique de la folliculine et de la relaxine provoque une dislocation rapide du pubis (98) et l'association de folliculine et de progestérone son ouverture lente (36, 37, 38, 41). L'arrêt de ce traitement entraîne la fermeture progressive de la symphyse.

L'intervention de l'utérus a été mise en cause par HISAW (99), contestée par FUGO (81) et affirmée par COUPRIER et MAROIS (41). L'oestradiol en synergie avec la progestérone ouvre la symphyse chez l'animal castré ayant conservé son utérus. Ce traitement est inefficace chez l'animal hystérectomisé; un fragment utérin suffit alors à l'action de l'hormone. L'hystérectomie pratiquée chez un Cobaye à symphyse ouverte entraîne la fermeture de la symphyse malgré la continuation des injections d'hormones (41). Un utérus kystique ou involué ne permet plus l'ouverture symphysaire (169). Enfin, la progestérone mise en oeuvre localement, au contact même de la muqueuse utérine chez un animal sensibilisé par l'oestradiol, déclenche l'ouverture de la symphyse à des doses totalement inefficaces par voie générale (170).

L'objet de ce travail est d'étudier quelques aspects de l'activité enzymatique de la symphyse pubienne.

L'ouverture physiologique de la symphyse est un phénomène lent et le traitement synergique par l'oestradiol et la progestérone exige un délai de 13 jours pour reproduire cette ouverture. La fermeture physiologique ou expérimentale de la symphyse est beaucoup plus rapide. Si les activités enzymatiques symphysaires varient pendant ces deux processus, leurs modifications seront plus faciles à saisir au cours d'un remaniement rapide.

Nous avons recherché si le taux de phosphatase alcaline et de peptidase présente des variations au cours de la fermeture pubienne. Un petit nombre d'observations histochimiques a montré que le ligament pubien en voie de relâchement renferme de la phosphatase alcaline (220, 222), mais est dépourvu de phosphatase acide (222) en sorte qu'il nous a paru intéressant d'étudier l'évolution du taux de la première.

La recherche de modifications de l'activité phosphatasique alcaline du ligament pubien au cours de sa prolifération ou de sa résorption, a été suggérée par de multiples faits, montrant que la formation de fibres protéiques dans les tissus ou au cours de sécrétions diverses va de pair avec l'apparition et l'augmentation du taux de la phosphatase alcaline, manifestées surtout dans des recherches histochimiques. Parmi

celles-ci, il convient de rappeler celles sur la régénération de la peau (57, 43), sur le développement de l'utérus et du vagin après injection d'oestradiol à des souris femelles castrées (102, 103), sur le développement des embryons de mammifères (189), sur la glande à soie de *Bombyx mori* (29).

En outre, la régression du ligament pubien pouvant comporter une protéolyse, nous avons dosé la teneur en peptidase de ce tissu au cours de son évolution.

Matériel et méthodes. Des cobayes femelles adultes castrés reçoivent quotidiennement en injections sous-cutanées 10 γ d'oestradiol et 2,5mg de progestérone en solution dans l'huile d'olive neutre. Ce traitement disloque, le plus souvent, la symphyse au 9ème jour, il l'ouvre à partir du 13ème jour, mais il est important de noter une grande variabilité individuelle dans la réponse des animaux aux injections. Une fois la symphyse ouverte, la fermeture a été obtenue dans une première série d'expériences par arrêt du traitement; ce procédé provoque la fermeture en 5 à 7 jours, délai qu'il faut sans doute attribuer à la lente résorption des hormones injectées en solution dans l'huile. L'écartement pubien a été estimé par palpation. Dans une deuxième et dans une troisième série d'essais, la fermeture a été provoquée par hystérectomie sans interruption de l'administration d'hormones; ce procédé est plus satisfaisant car il déclenche la fermeture aussi rapidement qu'après la mise-bas. Dans la troisième série d'expériences, nous avons remplacé la palpation par la radiographie (méthode que nous avons mise au point en collaboration avec M. MAROIS et P. MAROIS (171)); celle-ci a été opérée avant l'hystérectomie et avant que les animaux soient sacrifiés, chaque animal étant ainsi son propre témoin. Dans chaque série d'expériences, des cobayes à symphyse ouverte étaient conservés pour comparer l'évolution du pubis en l'absence d'intervention. Après saignée des animaux non anesthésiés, nous avons prélevé le ligament symphysaire. La symphyse a alors été divisée en plusieurs fragments homogènes destinés l'un à la détermination de la teneur en eau et dans certains cas au dosage de N protéique, un autre à l'étude de l'activité phosphatasi-

que selon la méthode BRIGGS-ROBISON , après hydrolyse de 4h et de 24 heures du β -glycérophosphate de sodium M/10 à pH = 8.8 à 37°. Un dernier fragment a été réservé à la mesure de l'activité peptidasique selon la méthode de FOLIN modifiée par DANIELSON (45), après une incubation de 4h en présence de L-leucylglycine M/10 à pH = 7,8 et à 37°. Quelques symphyse ont été utilisées pour la recherche histochemique de la phosphatase alcaline⁺. (méthode de RUYTER et NEUMANN (207)).

Résultats.

Les résultats obtenus sont exprimés pour les peptidases en mg N (NH_2) libérés après 4h d'hydrolyse, et pour les phosphatases en mg P libérés après 4h et 24h d'hydrolyse.

Les résultats biochimiques et radiographiques ont été rassemblés dans les tableaux I, II, III, IV et dans les graphiques I, II, III, IV.

1°/ Fermeture de la symphyse après arrêt du traitement à l'œstradiol et à la progestérone.

La teneur en phosphatase tend à diminuer chez les animaux dont la symphyse se referme, mais nous n'avons observé aucune modification significative de l'activité peptidasique et il y a lieu de remarquer en outre que, chez les animaux témoins, le degré d'ouverture de la symphyse présente une grande variabilité.

2°/ Fermeture de la symphyse après hystérectomie.

a) Série avec appréciation du degré de relâchement par la palpation; l'hystérectomie a été réalisée au 17ème jour du traitement et les injections poursuivies jusqu'au jour où les animaux ont été sacrifiés, 24h et 48h après l'ablation de l'organe.

b) Série avec mesure du degré de relâchement par radiographie. L'hystérectomie a été réalisée au 19ème jour du traitement et les animaux ont été sacrifiés 48h ou 72h après l'ablation de l'organe.

⁺ Nous remercions très vivement Monsieur M. MAROIS pour sa précieuse collaboration et pour la part active qu'il a prise à ces recherches. Les résultats histochemiques de ces expériences ont été exposés en détail par M. MAROIS dans "Le problème de la relaxine" 1953, Masson, Paris.

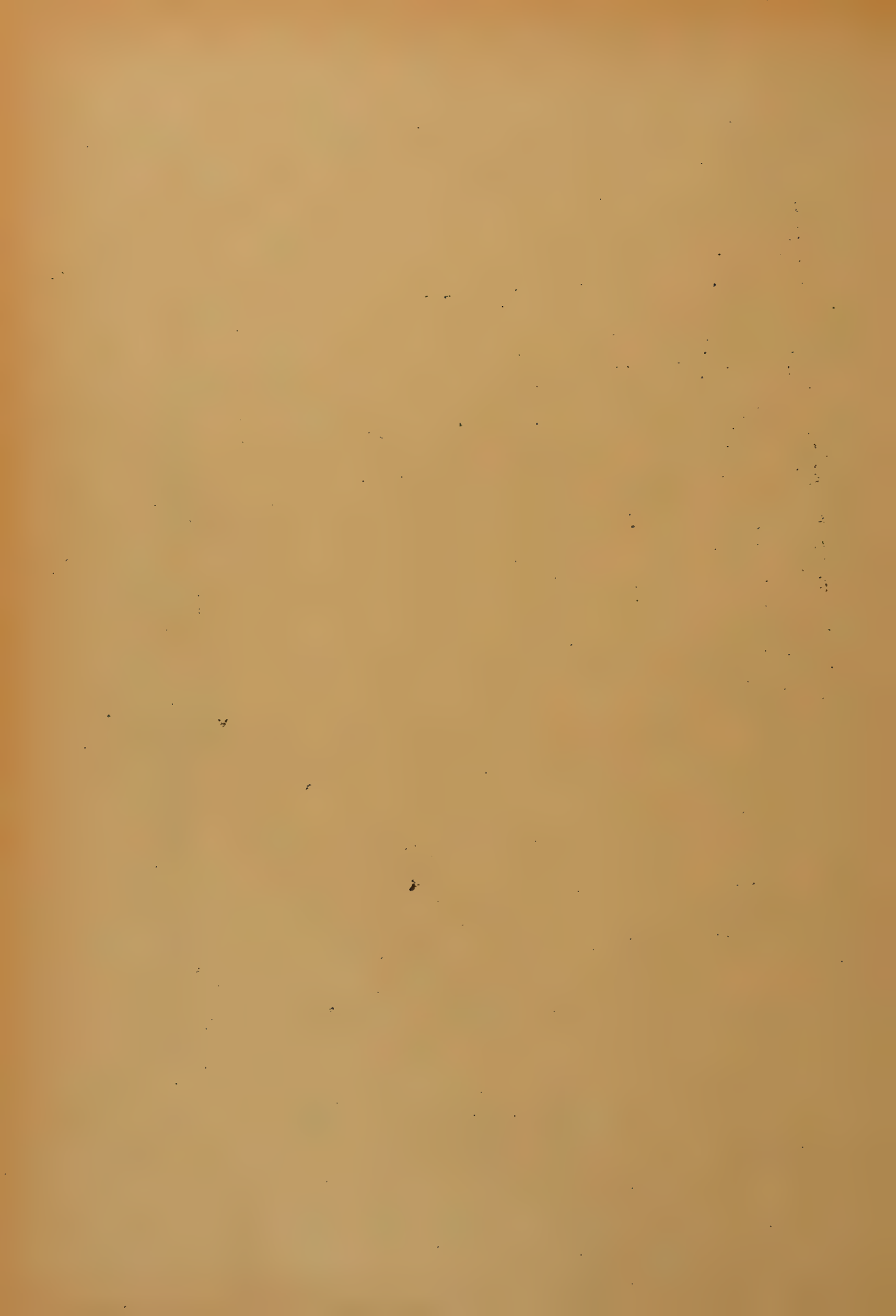
N°	Poids des Symphyse (mg)	Teneur en eau (%)	N protéique dans symphyse totale	PEPTIDASE (4h) mg N (NH ₂) par symphyse totale	PEPTIDASE (4h) mg N (NH ₂) pour 100mg symphyse sèche	PHOSPHATASE (4h) mg P par symphyse totale	PHOSPHATASE (24h) mg P par symphyse totale	PHOSPHATASE (24 h) mg P par 100 mg symphyse sèche	ETAT DES SYMPHYSES	
									A l'arrêt du traitement	en fin d'expérience
691 (724g)	546,7	81,1	51,9	8,2	7,9	1,4	2,6	2,5	++++	+++++
692 (594g)	575,0	84,6		6,8	7,7	1,4	6,0	6,8	+++	+++
693 (468g)	334,1	79,4		6,7	9,7	0,8	2,9	4,2	++	++
696 (611g)	396,9	80,1	72,3 90,1	5,3	6,7		1,4	1,8	+++ 1/2	+
697 (536g)	499,4	76,0		8,0	6,7		1,4	1,0	++++	+
710 (727g)	295,3	69,8	66,9	8,6	9,6		0,4	0,4	++++	++ 1/2
711 (645g)	364,0	74,8	65,8 111,3	9,4	10,2	0,9	1,9	2,0	++++	++ 1/2
712 (570g)	589,4	77,5		13,4	10,1		1,3	1,0	++++	1/2 +

T A B L E A U I

ACTIVITES PHOSPHATASIQUE ALCALINE ET PEPTIDASIQUE DES SYMPHYSES PUBLIENNES

EN VOIE DE FERMETURE PAR ARRET DU TRAITEMENT

(1ère série d'expériences)



N°	Poids des symphyse (mg)	Teneur en eau (%)	N protéique dans symphyse totale	PEPTIDASE (4h) mg N (NH ₂) par symphyse totale	PEPTIDASE (4h) mg N (NH ₂) pour 100mg symphyse sèche	PHOSPHATASE (4h) mg P par symphyse totale	PHOSPHATASE (24 h) mg P par symphyse totale	PHOSPHATASE (24 h) mg P par 100 mg symphyse sèche	ETAT DES SYMPHYSES	
									avant hystérec- tomie	en fin d'expé- rience
15 {537g} 13 {534g}	491,0 613,3	83,7 83,9	65,7 76,9	9,8 9,5	12,2 9,7	2,4 2,0	5,5 7,1	6,8 7,2	+ ++ 1/2	+ ++ 1/2
27 {658g} B.G. {796g}	500,0 539,3	76,2 73,8	91,7 109,8	9,4 9,6	7,8 6,8	0,6 1,4	3,7 5,0	3,1 3,5	+++ ++++	+ ++
58 {629g} B.P. {437g} 32 {638g} 64 {554g}	297,7 389,8 491,7 555,0	74,2 80,7 75,7 79,9	64,1 64,7 92,8 92,1	4,3 6,3 5,9 8,4	5,5 8,3 4,9 7,5	0,5 1,0 0,8 1,4	2,5 6,0 3,4 4,4	3,3 7,9 2,8 3,9	++ +++ 1/2 +++ +++++	1/4 + + ++ +++
39 {768g}	391,7	80,8	56,3	8,2	11,0	1,1	4,4	5,9	+1/2+	++
40 {772g} 38 {706g}	258,2 293,0	73,9 77,8	53,1 55,9	6,0 7,6	8,9 11,6	0,6 0,9	2,3 3,6	3,3 5,6	++ ++ 1/2+	fermé fermé

T A B L E A U I I

ACTIVITES PHOSPHATASIQUE ALCALINE ET PEPTIDASIQUE DES SYMPHYSES PUBIENNES

EN VOIE DE FERMETURE APRES HYSTERECTOMIE

(2° série d'expériences)

N°	Poids des symphyse (mg)	Teneur en eau (%)	PEPTIDASE (4h) mg N (NH ₂) par symphyse totale	PEPTIDASE (4h) mg N (NH ₂) par 100mg sèche symphyse	PHOSPHATASE (4h) mg P par symphyse totale	PHOSPHATASE (24h) mg P par symphyse totale	PHOSPHATASE (24h) mg P par 100mg sèche symphyse
26-69 (460g) 26-74 (409g)	301,8 397,2	82,4 78,5	7,8 6,8	14,6 8,0	1,0 1,1	6,8 8,2	12,6 9,6
26-66 (452g) 26-61 (544g) 26-73 (508g) 26-90 (541g)	197,8 264,5 272,5 302,7	74,0 74,8 73,8 74,9	7,1 7,7 8,9 8,9	13,8 11,6 12,5 11,7	0,2 0,3 0,7 0,7	1,7 3,1 3,6 6,2	3,3 4,7 5,0 8,1
26-82 (367g) 26-83 (411g) 26-81 (443g) 26-85 (470g) 26-84 (461g)	114,0 119,5 146,8 245,9 886,2	57,8 70,5 75,4 77,2 80,5	3,1 3,0 2,7 5,2 6,8	8,5 8,5 7,5 9,2 3,9	2,2	0,5 0,9 1,6 5,1 24,1	1,4 2,5 4,4 10,8 13,9
26-98 (418g) 26-80 (450g) 26-96 (553g) 26-99 (525g) 26-88 (516g) 26-91 (543g)	78,6 109,0 271,6 304,1 320,3 422,2	68,4 71,9 75,9 76,9 76,9 77,6	3,4 4,2 6,4 7,4 7,1 8,3	13,5 13,7 9,8 10,5 9,5 8,8	0,5 0,6 1,2	0,8 1,6 3,1 4,2 3,9 5,1	3,0 5,2 4,7 6,0 5,2 5,4

T A B L E A U . III

ACTIVITES PHOSPHATASIQUE ALCALINE ET PEPTIDASIQUE DES SYMPHYSES PUBIENNES EN VOIE DE FERMETURE APRES HYSTERECTOMIE

(3° série d'expériences)

voir suite du tableau p. 36

N°	Poids des symphyse (mg)	Teneur en eau (%)	PEPTIDASE (4h) mg N (NH ₂) par symphyse totale	PEPTIDASE (4h) mg N (NH ₂) par 100 mg symphyse sèche	PHOSPHATASE (4h) mg P par symphyse totale	PHOSPHATASE (24h) mg P par symphyse totale	PHOSPHATASE (24h) mg P par 100mg symphyse sèche
26-94 {567g}	127,0	67,5	3,7	9,0	TEMOINS NON HYSTERECTOMISES AVANT LA SAIGNEE TOTALE	1,4	3,3
73 {632g}	279,5	64,7	7,7	8,0		5,3	5,4
38 {461g}	348,0	85,5	6,3	12,4		8,2	16,2
26-93 {691g}	446,0	82,8	8,2	10,7		12,4	16,2
61 {557g}	223,1	72,5	5,4	8,9	HYSTERECTOMIE 72 HEURES	2,2	3,6
69 {569g}	223,2	67,6	5,6	7,8		2,9	4,0
20 {492g}	240,4	73,2	6,8	10,5		2,4	3,7

T A B L E A U I I I

ACTIVITES PHOSPHATASIQUE ALCALINE ET PEPTIDASIQUE DES SYMPHYSES PUBLIENNES EN VOIE DE FERMETURE APRES HYSTERECTOMIE

(3° série d'expériences)

(suite et fin)

No	1 ^{ère} radio avant hystérectomie	2 ^{ème} radio. en fin d'expérience
TEMOINS NON HYSTERECTOMISES		
26-69	25-28-47-9	32-36-54- 8
26-74	28-32-50-9	35-42-60-10
HYSTERECTOMIE 48 HEURES AVANT LA SAIGNEE TOTALE		
26-66	25-30-53-10	13-19-39-10
26-61	42-47-66- 8	16-23-49-12
26-73	40-44-60- 9	18-22-40-10
26-90	43-47-70-10	26-37-60-12
TEMOINS NON HYSTERECTOMISES		
26-82	8-15-35- 9	10-14-35-10
26-83		12-20-85- 8
26-81	8-13-32- 8	12-17-40-10
26-85	65-65-85-10	22-26-48-10
26-84	57-57-78-10	80-78-97- 8
HYSTERECTOMIE 72 HEURES AVANT LA SAIGNEE TOTALE		
26-98	12-17-35- 8	10-14-33- 9
26-80	10-16-38- 9	10-17-35- 9
26-96	50-53-73-10	20-26-47- 9
26-99	45-48-63- 8	23-27-44-10
26-88	60-63-85-11	23-28-50-10
26-91	52-55-70-10	25-30-50-10
TEMOINS NON HYSTERECTOMISES		
26-94	8-17-37-10	8-16-37-10
73	22-25-43- 8	17-20-38- 9
38	47-51-70-10	48-51-71-10
26-93	45-48-66- 9	46-48-67-10
HYSTERECTOMIE 72 HEURES AVANT LA SAIGNEE TOTALE		
61	33-35-55- 9	15-20-40-10
69	22-26-45- 9	14-17-36- 9
20	39-41-57- 7	19-21-38- 8

T A B L E A U I V

Mesures radiographiques des écartements de la symphyse pubienne
(3^o série d'expériences).

Les mesures exprimées en millimètres ont été pratiquées sur une pro-
jection des radios agrandies 5 fois.

Le 1^{er} chiffre exprime l'écartement symphysaire au niveau le plus étroit
de l'espace interpubien.

Le 2^o l'écartement symphysaire au niveau le plus large de l'espace inter-
pubien.

Le 3^o la distance entre les deux trous obturateurs.

Le 4^o l'épaisseur de la branche pubienne.

De grandes variations individuelles se manifestent dans la réponse des symphyses aux injections d'hormones. En revanche, l'hystérectomie déclenche une fermeture rapide comparable à celle qui apparaît après la mise-bas.

Comme dans le cas précédent, on n'observe pas de modifications notables de l'activité peptidasique ; l'activité phosphatasique dépend du degré d'ouverture de la symphyse, quelles que soient les conditions expérimentales observées.

Discussion.

a) - Phosphatase alcaline. Nous avons observé la dislocation des symphyses dans trois conditions expérimentales : après fermeture par hystérectomie, malgré la continuation du traitement aux hormones, après arrêt de celui-ci chez des animaux castrés munis de leur utérus, enfin chez des animaux non hystérectomisés mais dont la symphyse a faiblement réagi à la stimulation hormonale. Il est remarquable que, dans tous ces cas, la teneur en phosphatase de la symphyse soit pratiquement identique par unité de poids de tissu à un même degré d'ouverture du pubis et d'autant plus élevée que celle-ci est plus large. C'est dire que l'augmentation de l'activité phosphatasique observée n'est pas spécifiquement liée au facteur utérin, mais qu'elle témoigne du degré d'ouverture de la symphyse. Si le rôle de l'utérus est, comme on a pu le penser, de donner naissance à la relaxine à partir de l'oestradiol et de la progestérone, il découle de nos observations que la relaxine ne joue pas un rôle spécifique dans la régulation de l'activité phosphatasique du ligament. Le parallélisme entre la teneur en phosphatase de la symphyse et le degré d'ouverture de celle-ci, quelles que soient les conditions expérimentales, apparaît clairement dans les graphiques I et III. Il est également manifeste que l'on considère l'activité enzymatique de l'unité de poids de symphyse ou celle du ligament total.

Les taux observés sur des animaux privés ou non d'utérus se répartissent sur une même courbe. Ils traduisent l'existence d'une proportionnalité entre le degré de prolifération du tissu ligamentaire et son activité phosphatasique.

GRAPHIQUE I

ACTIVITE PHOSPHATASIQUE ALCALINE

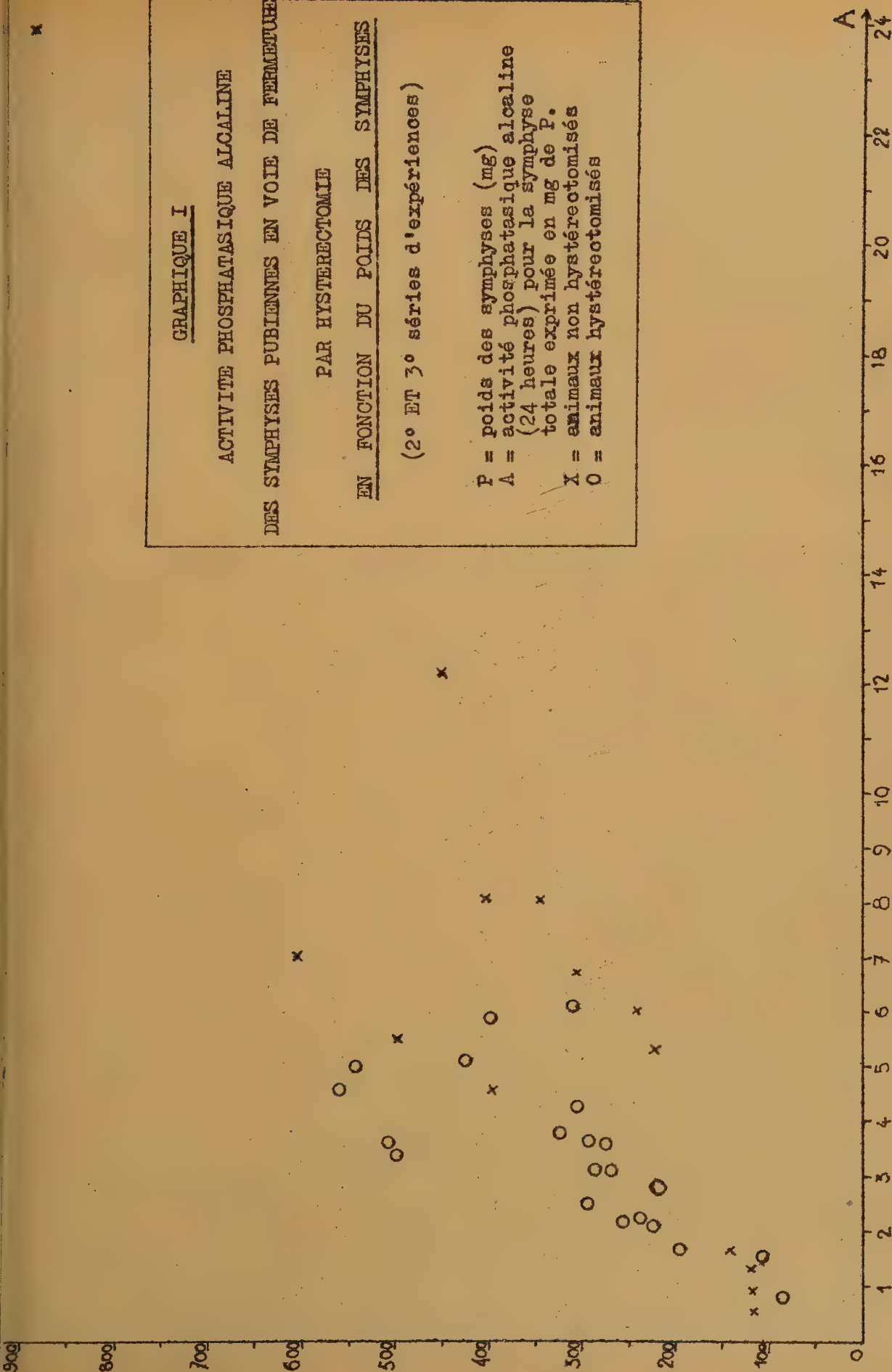
DES SYMPHYSES PUBLIENNES EN VOIE DE FERMETURE

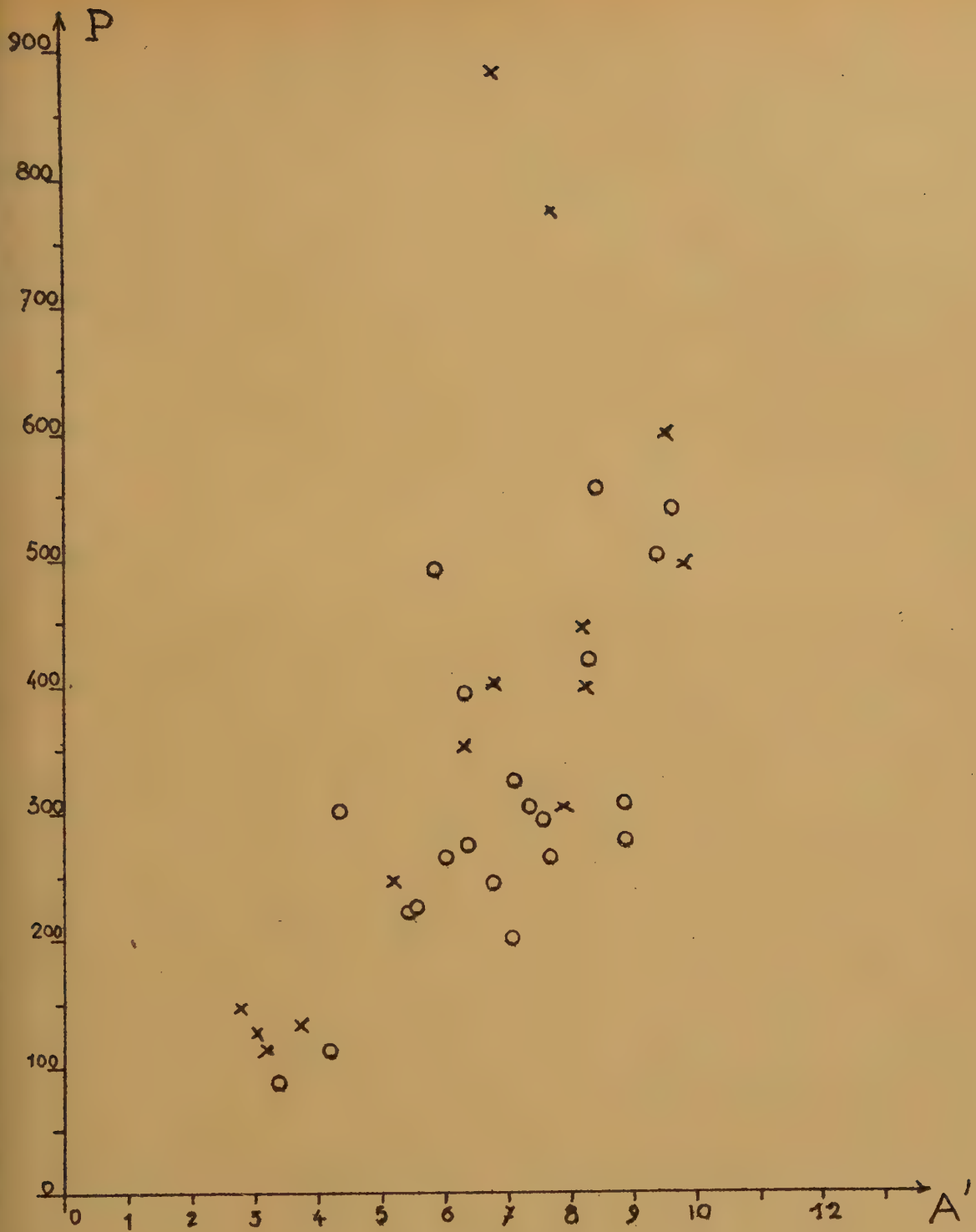
PAR HYSTERECTOMIE

EN FONCTION DU POIDS DES SYMPHYSES

(2° ET 3° séries d'expériences)

P = poids des symphyses (mg)
 A = activité phosphatasique alcaline
 (24 heures) pour la symphyse
 totale exprimée en mg de P.
 X = animaux non hystérectomisés
 O = animaux hystérectomisés





GRAPHIQUE II

ACTIVITE PEPTIDASIQUE DES SYMPHYSES PUBLIENNES EN VOIE DE FERMETURE PAR HYSTERECTOMIE, EN FONCTION DU POIDS DES SYMPHYSES (2^e et 3^e séries d'expér.)

- = poids des symphyses (mg)
- = Activité peptidasique (4 heures) pour la symphyse totale exprimée en mg N (NH₂)
- = animaux non hysterectomisés
- = animaux hysterectomisés.

✕

七

70

6

60

55

3

五



GRAPHIQUE IV

ACTIVITE PHOPHATASIQUE ALCALINE DES SYMPHYSES PUBLIENNES EN VOIE DE FERMETURE PAR HYSTERECTOMIE EN FONCTION DE L'ECARTEMENT DE LA SYMPHYSE MESUREE PAR RADIOGRAPHIE. (3^e série d'expérience)

- E = écartement pubien, exprimé en mm x 5
 A' = activité phosphatasique (24 heures) pour 100 mg de symphyse sèche, exprimée en mg P.
 X = animaux non hysterectomisés.
 O = animaux hystérectomisés.

Les recherches de JEENER (102, 103) selon lesquelles l'injection d'oestradiol à des souris femelles castrées provoque une prolifération cellulaire de la paroi vaginale et utérine allant de pair avec une forte augmentation de l'activité phosphatasique n'affectant que les cellules dans lesquelles s'opère la synthèse des protéines fibreuses méritent d'être rapprochées des nôtres. De même, notre travail met en évidence une nouvelle manifestation de l'activité phosphatasique en liaison avec la formation de fibres protéiques dans le tissu conjonctif, sur le plan quantitatif.

b) - Peptidases. Les observations faites dans le cas de la peptidase sont moins significatives. L'activité peptidasique en fonction du poids des symphyse augmente assez régulièrement (graphique II) alors que son expression en fonction de l'écartement symphysaire mesuré radiographiquement ne traduit aucune régularité.

On ne saurait, dès lors, tirer une conclusion précise de nos observations à ceci près que l'activité peptidasique du ligament ne constitue pas un indice de la résorption au cours de la fermeture et qu'elle n'est que grossièrement parallèle à la prolifération de ce tissu.

Conclusion.

L'étude de l'activité phosphatasique alcaline et de l'activité peptidasique de la symphyse pubienne du Cobaye a été entreprise afin de rechercher si l'une et l'autre présentent des modifications liées à l'ouverture et à la fermeture expérimentales du pubis. Le relâchement pubien, comportant une forte augmentation du volume du ligament et une importante prolifération conjonctive, a été déclenché par l'injection d'oestradiol et de progestérone et la fermeture de la symphyse provoquée par cessation du traitement ou par hystérectomie et continuation du traitement à l'oestradiol et à la progestérone. Dans tous les cas, un parallélisme entre l'activité phosphatasique du ligament par unité de poids et le degré de développement de ce tissu a été observé, alors que les variations de l'activité peptidasique ne peuvent pas être interprétées

aussi simplement. Le fait que l'activité phosphatasique, localisée dans la substance fondamentale conjonctive, soit grossièrement proportionnelle à l'intensité du développement ligamentaire est une manifestation de la participation qu'elle prend à la synthèse des protéines fibreuses. Ce fait corrobore les observations antérieures faites dans le même domaine sur d'autres organes.

2° - Scorbut et déclenchement hormonal de la symphyse pubienne du Cobaye



La prolifération des fibrocytes et les modifications de la substance fondamentale du ligament en voie d'ouverture lente sont simultanées à une augmentation du taux des phosphatases alcalines par unité de poids et à des variations de l'activité peptidasique moins significatives. Or de nombreux auteurs à partir du travail initial de WOLBACH et HOWE (237) ont montré le rôle de l'acide ascorbique dans la formation et dans l'activité du tissu conjonctif (28, 51, 59, 104, 173, 174, 175, 176, 177, 199, 204, 236).

Par ailleurs, l'influence du scorbut sur la teneur en phosphatase alcaline de certains tissus a été mise en évidence dans diverses conditions expérimentales (27, 43, 44, 87, 173, 196, 204, 205). Aussi y avait-il lieu d'étudier les effets de la carence en acide ascorbique sur le relâchement de la symphyse d'une part et d'autre part sur les activités phosphatasique alcaline et peptidasique du ligament pubien.

Des cobayes femelles adultes castrés ont été soumis au régime scorbutigène usuel (pain, foin très sec, avoine, son, levure de bière, huile de foie de morue). Deux groupes d'animaux témoins au même régime ont reçu l'un 0,5 mg, l'autre 5 mg par jour d'acide ascorbique per os.

Le relâchement symphysaire a été obtenu par les deux procédés précédemment décrits : l'ouverture lente par injection sous-cutanée quotidienne de 2,5mg de progestérone et 10 γ d'oestradiol et l'ouverture rapide par injection sous-cutanée de 10 γ d'oestradiol pendant huit jours, puis, au 9ème jour, par une injection intrapéritonéale d'1 cm³ de sérum de lapine gestante (28ème jour de la gestation). L'écartement pubien a été soit estimé par palpation soit mesuré radiographiquement. Après saignée des animaux, le ligament symphysaire a été prélevé, en évitant soigneusement l'os pubien.

I - Ouverture lente de la symphyse.

a) Essais d'orientation avec détermination qualitative de l'ouverture symphysaire au moyen de la palpation.

Le régime scorbutigène provoque la mort des animaux en 3 à 4 semaines. Or, l'ouverture de la symphyse est déclenchée par un traitement à l'oestradiol et à la progestérone de 13 à 15 jours (avec dislocation au 9ème jour). Nous avons recherché à retarder le plus possible l'institution du traitement pour que l'ouverture du pubis ait lieu en pleine évolution du scorbut. C'est pourquoi les injections d'hormones ont été instituées les 6ème, 7ème, 9ème et 11ème jours après le début de la carence. L'évolution des courbes de poids et des oedèmes a présenté les caractères habituels. Les préscorbutiques (animaux recevant 0,5mg d'acide ascorbique) ont manifesté un certain degré d'oedème des articulations, tandis que l'administration quotidienne de 5mg d'acide ascorbique a empêché l'amaigrissement et les autres manifestations de la carence.

Les symphyses des animaux scorbutiques paraissent quelquefois s'ouvrir moins largement que celles des animaux normaux, mais l'existence chez les animaux témoins non carencés de variations individuelles très importantes empêche toute conclusion. Au reste, la palpation de la symphyse oedématisée est difficile à réaliser chez les animaux scorbutiques et préscorbutiques.

N°	Poids des symphyse (mg)	Teneur en eau (%)	N protéique dans symphyse totale	PEPTIDASE (4h) mg N (NH ₂) par symphy- se totale	PEPTIDASE (4h) mg N (NH ₂) par 100mg symphyse sèche	PHOSPHATASE (4h) mg P par symphyse totale	PHOSPHATASE (24h) mg P par symphyse totale	PHOSPHATASE (24h) mg. P par 100mg symphyse sèche	Etat des symphyse en fin d'expé- rience
I Scorbut									
91 (308g)	189,0	72,2	32,8	5,1	9,6	1,5	4,4	8,4	1/2 +
89 (337g)	77,6	83,5	8,8	5,0	39,1	0,5	2,5	19,5	1/2 +
81 (298g)	109,7	88,3		4,1	32,2	0	1,2	9,7	+ 1/2
44 (372g)	129,8	85,6			mort				mort
39 (398g)	296,4	75,7		6,5	8,9	0,4	0,9	1,2	+
40 (348g)	56,0	78,8			mort				mort
Préscorbut									
33 (393g)	128,7	77,1		3,2	10,9	0,6	2,7	9,1	1/2 +
45 (417g)	177,0	83,9		5,1	18,0	1,1	8,1	28,3	+ + +
T.B. (406g)	519,2	85,5		9,5	10,9	1,5	11,1	14,1	+ + +
26 (482g)	55,7	72,2			mort				mort
84 (449g)	97,6	71,2		4,5	22,9	0	0,6	2,0	1/2 +
49 (435g)	515,3	84,2		9,7	11,9	1,2	4,1	5,1	+ + +
Normal									
M.N. (419g)	389,7	79,8	45,5	4,3	5,3	3,3	10,7	13,2	+ + +
90 (411g)	499,5	76,6	64,6	7,9	6,8	1,2	4,9	4,2	+ + +
76 (432g)	482,3	84,7		7,8	10,5	1,4	13,6	18,4	+ + +
D.N. (420g)	168,1	80,7		5,3	16,4	0,7	2,5	7,6	+ + 1/2
88 (434g)	424,0								+ + +
L.N. (440g)	58,0								+ + +
II Scorbut									1/2 +
43 (677g)	248,5	81,5	25,6		mort				mort
A (507g)	368,8	82,6	29,1		mort				mort
42 (464g)	61,6	81,8	6,9		mort				mort
48 (442g)	93,5	85,9	5,1	4,5	33,7	0	0,6	4,8	fermé
695 (472g)	246,7	88,7	18,8	5,0	17,8	1,9	1,9	6,9	3/4 +
B.G. (542g)	248,0	88,0	22,0		mort				mort

INFLUENCE DU SCORBUT SUR LES ACTIVITES PHOSPHATASIQUE, ALCALINE ET PEPTIDASIQUE DES SYMPHYSES PUBIENNES DE COBAYES

FEMELLES CASTRES TRAITES A L'CESTRADIOL ET A LA PROGESTERONE (ouverture lente; essais d'orientation (v. suite p. 47)

Préscorbut 698 {782g}	357,1	85,3	41,9	7,0	13,4	0,9	1,7	2,3	+
29 {486g}	271,5	88,3	22,6	5,5	17,3	0,6	5,2	16,5	+
31 {552g}	696,6	90,6	47,8	7,7	11,7	1,1	6,9	10,5	+ 1/2
38 {546g}	196,5	89,5	15,9	6,2	29,8	0,9	4,6	22,4	+
37 {855g}	511,5	87,5	49,2	8,6	13,4	0	2,1	3,3	+ 1/2
30 {769g}	270,0	89,3	21,5	5,6	19,5	1,3	4,8	16,5	+
Normal									
704 {772g}	989,7	82,5	113,1	6,6	3,8	0,8	4,3	2,5	+
705 {647g}	527,8	83,2	69,2	5,8	6,5	0,7	1,8	2,0	+
706 {548g}	218,0	79,9	32,1	5,6	12,7	1,0	2,4	5,4	+ 1/2
707 {849g}	764,0	82,9	102,9	6,8	5,2	2,0	5,9	5,8	+
708 {573g}	557,0	83,1	71,7	7,6	8,1	1,7	5,5	5,8	+
709 {500g}	323,3	84,3	42,1	7,7	15,3	1,4	1,8	3,6	3/4 +
III									
Scorbut									
92 {486g}	278,4	89,8	23,4	5,7	19,7	0,4	1,3	4,5	+
93 {435g}	291,5	91,3	19,3	4,9	19,2	1,2	1,7	6,8	+ 1/2 +
72 {482g}	195,2	84,3	22,4	5,7	18,8	0,5	2,0	6,5	3/4 +
47 {573g}	541,9	89,8	35,8	6,4	11,5	0,6	3,8	5,9	+ 1/2 +
Préscorbut									
37 {490g}	211,2	89,7	17,0	4,1	18,8	0,8	4,5	20,7	3/4 +
85 {564g}	378,3	89,4	30,4	7,0	17,4	0,5	4,7	11,8	+ 1/2 +

T A B L E A U V (suite et fin)

INFLUENCE DU SCORBUT SUR LES ACTIVITES PHOSPHATASIQUE ALCALINE ET PEPTIDASIQUE DES SOMPHYSES PUBIENNES DE COBAYES

FEMELLES CASTRES TRAITES A L'OESTRADIOL ET A LA PROGESTERONE

(ouverture lente;essais d'orientation)

Chez les scorbutiques, le poids des symphyses est, en général, moins grand que chez les animaux normaux. Par contre, l'activité peptidasiqye des ligaments des animaux scorbutiques est beaucoup plus élevée que celle des ligaments provenant d'animaux non carencés, celle des pré-scorbutiques étant intermédiaire.

L'activité phosphatasique alcaline des symphyses par unité de poids est identique dans tous les cas (tableau V).

b) Expérience avec détermination quantitative de l'écartement pubien au moyen des mesures radiographiques.

La difficulté de la palpation nous a incité à utiliser la méthode radiographique.

Dans une première série d'expériences, le traitement hormonal a été commencé au 7ème jour du régime. Les animaux ont été radiographiés avant et pendant le traitement à l'oestradiol et à la progestérone, puis avant la saignée totale. Au départ, les symphyses sont fermées; la comparaison entre le 11ème jour du traitement (18ème jour du régime) et le 15ème jour (22ème jour du régime) ne montre pas de progrès dans le relâchement.

Les résultats de l'étude radiographique sont rassemblés dans le tableau suivant :

(Les mesures exprimées en mm ont été pratiquées sur une projection des radios agrandies cinq fois. Elles indiquent l'écartement symphysaire au niveau le plus étroit de l'espace interpubien).

N°	1ère radio (avant le début du traitement)	2ème radio (11° jour du traitement)	3ème radio (15° jour du traitement)
<u>ANIMAUX SCORBUTIQUES</u>			
78	3.1	12.5	9.4
7	2.8	28.2	26.4
67	3.1	10.0	7.8
92	1.5	17.2	11.0
46	2.5	8.7	mort
40	3.1	22.0	28.2
<u>Moyennes</u>	<u>2.7 ± 0.22</u>	<u>16.4 ± 3.12</u>	<u>16.5 ± 4.47</u>
<u>ANIMAUX PRESCORBUTIQUES</u>			
81	3.1	15.6	11.0
41	-	11.9	9.4
53	2.5	-	12.5
52	3.1	15.6	7.8
94	3.8	14.0	15.6
99	2.5	12.5	15.6
<u>Moyennes</u>	<u>3.0 ± 0.24</u>	<u>13.9 ± 0.85</u>	<u>11.9 ± 1.45</u>
<u>ANIMAUX NORMAUX</u>			
26	-	15.6	12.5
75	2.2	15.6	12.5
6	3.1	12.5	8.7
65	3.1	25.0	15.6
45	2.5	27.2	17.2
<u>Moyennes</u>	<u>2.7 ± .3</u>	<u>19.2 ± 2.86</u>	<u>13.3 ± 1.5</u>

Les animaux ont, dans l'ensemble, faiblement réagi à la stimulation hormonale, mais l'on n'observe pas de différences statistiquement significatives dans l'écartement symphysaire des scorbutiques, des préscorbutiques et des normaux.

Dans une deuxième série d'expériences, le traitement hormonal a été institué le 7ème jour du régime et les animaux radiographiés avant le début des injections, puis avant la saignée.

Les résultats de l'étude radiographique sont rassemblés dans le tableau suivant :

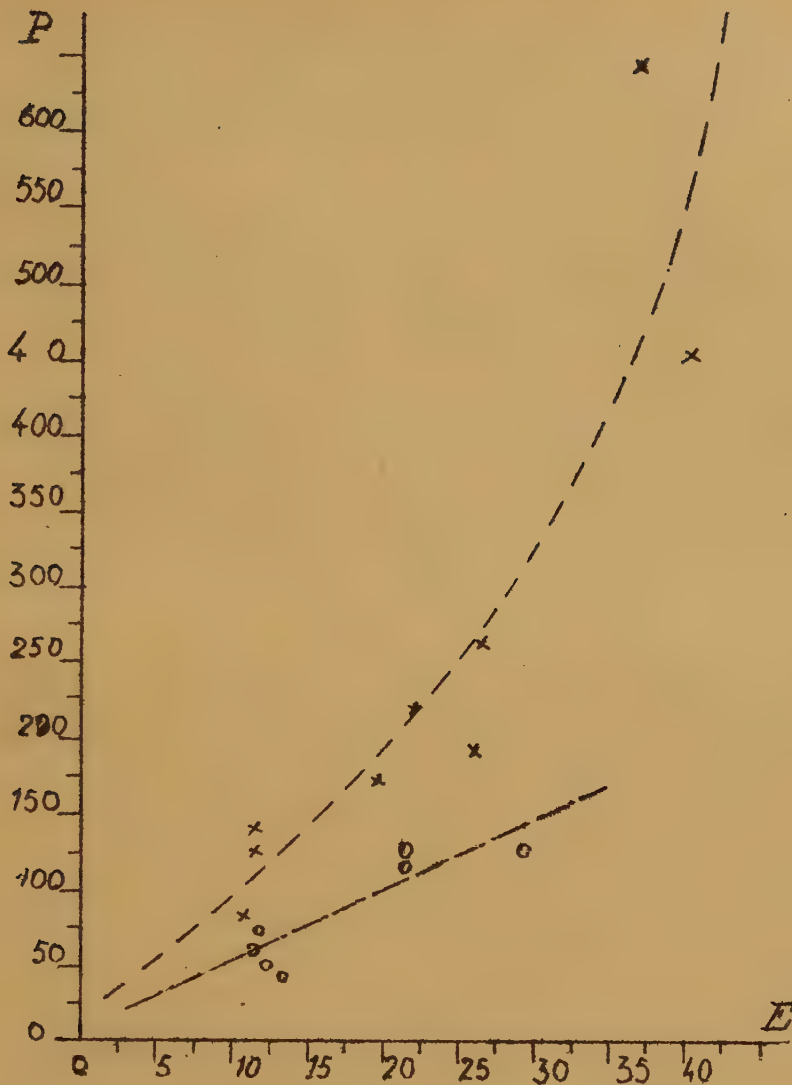
N°	1ère radio (avant le début du traitement)	2ème radio (en fin d'expé- rience)
<u>(Animaux carencés) (scorbutiques)</u>		
51	3.1	28.0
42	2.5	66.0
35	3.7	22.0
37	2.2	22.0
58	3.1	14.0
65	2.2	15.5
48	2.5	12.5
64	2.5	12.5
53	3.1	15.5
<u>Moyennes</u>	<u>2.76 ± 0.17</u>	<u>23.1 ± 5.6</u>
<u>(Animaux non carencés) (normaux)</u>		
46	3.1	23.5
34	2.5	26.5
45	3.1	12.5
47	3.1	37.0
39	2.5	26.5
57	3.1	12.5
67	-	18.5
68	1.5	11.0
70	3.1	39.0
<u>Moyennes</u>	<u>2.75 ± 0.2</u>	<u>23.0 ± 3.4</u>

Aucune différence statistiquement significative ne se manifeste dans le relâchement symphysaire entre les animaux scorbutiques et ceux recevant un régime complété par l'acide ascorbique. Les variations individuelles sont très importantes mais la moyenne de l'écartement symphysaire est identique chez les animaux scorbutiques ou normaux, mais le

T A B L E A U V I

INFLUENCE DU SCOREUT SUR LES ACTIVITES PHOSPHATASIQUE, ALCALINE ET PEPTIDASIQUE
DES SYMPHYSES PUBLIENNES DE COBAYES FEMELLES CASTRES TRAITES A L'OESTRADIOL ET A LA PROGESTERONE
(ouverture lente; les symphysees publiennes de ces animaux ont été radiographiées)

N°	Poids des Symphysees	Teneur en eau (%)	PEPTIDASE (4h) mg N (NH ₂) par symphyse totale	PEPTIDASE (4h) mg N (NH ₂) par 100 mg symphyse	PEPTIDASE (4h) mg N (NH ₂) par 100 mg symphyse sèche	PHOSPHATASE (24h) mg P par symphyse totale	PHOSPHATASE (24h) mg P par 100 mg symphyse	PHOSPHATASE (24h) mg P par 100 mg symphyse sèche
	Scoreut							
51	136,3	-	3,2 histochimie	2,3	9,4	2,5	1,8	7,3
42	-	-	histochimie	-	-	-	-	-
35	113,6	-	3,8 histochimie	-	10,0	3,9	3,1	10,3
37	126,8	69,8	2,5	3,0	22,2	0,5	1,1	4,4
58	45,0	-	histochimie	5,5	-	-	-	-
65	-	-	2,5	-	19,2	1,0	2,0	7,7
48	52,1	-	2,8	4,8	16,3	0,8	1,2	4,7
64	68,6	-	2,6	4,1	29,3	1,2	3,4	13,5
53	35,5	-		7,4				
	Normal							
46	213,9	79,5	7,8 histochimie	3,7	17,9	2,1	1,0	4,8
34	263,5	-	5,7	-	-	-	-	-
45	122,9	63,3	8,5	4,6	12,6	1,5	1,2	3,3
47	648,2	80,6	5,0	1,3	6,8	6,1	0,9	4,8
39	190,5	81,6	2,1	2,6	14,2	1,1	0,6	3,1
57	135,8	72,2	4,2	1,5	5,5	0,6	0,4	1,6
67	170,4	81,6	2,4	2,5	13,4	1,3	0,8	4,1
68	79,5	-	7,2	3,0	-	0,3	0,4	-
70	453,0	82,3		1,6	9,0	2,9	0,6	3,6



GRAPHIQUE V

ETUDE DE L'ECARTEMENT PUBIEN EN FONCTION DU POIDS DE LA SYMPHYSE .

L'abscisse (E) exprime en millimètres la mesure radiographique de l'écartement symphysaire au niveau le plus étroit de l'espace interpubien. Ces mesures ont été pratiquées sur une projection de radios agrandies cinq fois.

L'ordonnée (P) exprime en milligrammes le poids de la symphyse
(cf. tableau VI)

X = Animaux non carencés

O = Animaux scorbutiques

poids moyen des ligaments est plus faible chez les premiers. La masse de la symphyse est donc moins grande dans ceux-ci pour un même degré de relâchement.

L'activité peptidasique du ligament par unité de poids est plus élevée chez les scorbutiques que chez les normaux et dans cette série d'expériences, il en est de même de l'activité phosphatasique alcaline (tableau VI - graphique V).

En définitive, malgré des écarts importants dans les résultats obtenus, il est manifeste que, lors de l'ouverture du pubis par le traitement à l'oestradiol et à la progestérone, le scorbut va de pair avec une réduction de la masse du ligament symphysaire mais n'empêche nullement l'ouverture de celui-ci. Il comporte par ailleurs une augmentation de l'activité peptidasique du ligament pubien; les modifications de l'activité phosphatasique alcaline sont variables, mais il existe dans tous les cas une augmentation élevée de celle-ci par rapport à son taux dans le tissu à l'état non proliférant.

II - Ouverture rapide de la symphyse.

(tableaux VII et VII bis)

Le traitement à l'oestradiol et à la progestérone provoque une ouverture symphysaire si lente que celle-ci ne peut pas être réalisée tout entière dans la phase aiguë, toujours très courte, du scorbut. On peut dès lors se demander si le relâchement, commencé avant l'établissement du scorbut aigu, ne se maintient pas par la suite. Il convenait, pour répondre à cette objection, de provoquer une ouverture rapide de la symphyse chez des animaux scorbutiques.

L'expérience a porté sur 24 cobayes femelles adultes castrés divisés en deux groupes de 12 soumis l'un au régime scorbutigène, l'autre, témoin, au même régime additionné de 5 mg d'acide ascorbique par jour .

T A B L E A U V I I

INFLUENCE DU SCOREUT SUR LES ACTIVITES PHOSPHATASIQUE ALCALINE ET PEPTIDASIQUE

DES SYMPHYSES PUBIENNES DE COBAYES FEMELLES CASTRES TRAITES A L'OESTRADIOL ET AU SERUM DE LAPINE GESTANTE

(ouverture rapide : les symphyses pubiennes de ces animaux ont été radiographiées)

N°	Poids des symphyses	Teneur en eau (%)	PEPTIDASE (4h) m N (NH ₂) par symphyse totale	PEPTIDASE (4h) mg N (NH ₂) par 100 mg symphyse	PEPTIDASE (4h) mg N (NH ₂) par 100 mg symphyse sèche	PHOSPHATASE (24 h) mg P par symphyse totale	PHOSPHATASE (24 h) mg P par 100 mg symphyse	PHOSPHATASE (24 h) mg P par 100 mg symphyse sèche
76 { 502 g }	<u>Scoreut</u> 52,0		1,1	2,1	10,4	0,2	0,4	1,88
13 { 455 g }	33,6		0,9	2,6	13,4	0,2	0,5	3,0
74 { 338 g }	47,7		0,9	1,8	9,4	0,4	0,9	4,2
34 { 420 g }	48,3		1,2	2,4	12,4	0,6	1,3	6,2
989 { 590 g }	352,2	83,4	2,7	0,8	4,6	1,7	0,5	2,9
66 { 431 g }	86,5	79,4	2,9	3,7	16,3	0,6	0,7	3,4
57 { 655 g }	<u>Normal</u> 354,0	85,4	2,7	0,8	5,2	6,5	1,8	12,6
95 { 667 g }	-	-	histochimie	-	-	-	-	-
62 { 559 g }	325,5	82,0	4,2	1,3	7,2	3,9	1,2	6,7
49 { 564 g }	84,1	74,8	2,3	2,7	10,8	0,6	0,7	2,8
68 { 587 g }	50,0	-	-	-	-	0,3	0,7	3,0
70 { 463 g }	115,5	66,8	1,7	1,4	4,4	2,0	1,8	5,2
60 { 542 g }	135,9	72,4	4,1	3,0	10,9	3,3	2,4	8,8
11 { 585 g }	114,7	72,3	2,3	2,0	7,2	0,7	0,6	2,2
55 { 610 g }	243,3	73,7	3,1	1,3	4,8	-	-	-
84 { 540 g }	65,0	-	-	-	-	1,0	1,5	7,6
89 { 584 g }	113,6	71,7	histochimie	-	-	-	-	-

T A B L E A U V I I B i s

ETUDE RADIOGRAPHIQUE DE L'INFLUENCE DU SCORBUT SUR L'OUVERTURE RAPIDE DE LA SYMPHYSE PUBLIENNE PROVOQUEE PAR LA RELAXINE

1ère et 3ème radios sont pratiquées sur des animaux traités par 10 γ d'oestradiol pendant huit jours immédiatement avant l'injection de sérum de lapine gestante (relaxine).

2ème et 4ème radios sont pratiquées sur les mêmes animaux 12 heures après l'injection de sérum.

mesures (en mm) pratiquées sur une projection des radios agrandies cinq fois expriment l'écartement symphysaire au niveau le plus étroit de l'espace interpubien.

<u>Etude de la sensibilité des symphyses</u> <u>la mise au régime</u>			<u>Etude de l'action du scorbut sur les mêmes animaux</u>	
<u>1ère radio</u>	<u>2ème radio</u>		<u>3ème radio</u>	<u>4ème radio</u>
<u>1er lot</u>			<u>1er lot : animaux</u>	<u>scorbutiques</u>
5.4	9.7		7.0	10.0
6.5	8.7		5.0	7.0
5.4	8.5		5.0	8.0
6.0	9.7		6.0	10.0
16.2	25.4		20.0	37.0
5.4	9.7		7.0	15.0
19.0	21.6		19.0	mort
21.6	38.0		19.0	mort
19.0	29.8		mort	mort
16.2	16.2		mort	mort
16.2	46.0		mort	mort
5.4	7.6		4.0	mort
<u>11.85 ± 1.9</u>	<u>19.2 ± 3.8</u>		<u>10.2 ± 2.3</u>	<u>14.5 ± 4.6</u>
<u>2ème lot</u>			<u>2ème lot animaux non</u>	<u>carencés</u>
14.0	30.0		17.0	30.0
12.0	36.0		14.0	43.0
19.0	38.0		17.0	33.0
6.0	9.2		8.0	20.0
6.5	8.1		8.0	7.0
6.5	12.0		12.0	18.0
5.4	9.2		8.0	20.0
7.0	13.0		11.0	26.0
12.5	19.5		14.0	15.0
3.8	6.0		8.0	4.0
3.8	6.5		8.0	12.0
6.5	5.4		5.0	7.0
<u>8.6 ± 1.6</u>	<u>16.1 ± 3.4</u>		<u>10.8 ± 1.2</u>	<u>19.6 ± 3.4</u>

Les réactions de la symphyse à un même traitement sont variables, non seulement d'un animal à l'autre, mais d'une épreuve à l'autre chez le même animal.
Aucune différence statistiquement significative ne se manifeste dans le relâchement symphysaire entre les animaux carencés et non carencés.

Au 13^{ème} jour, les animaux ont reçu des injections sous-cutanées quotidiennes de 10 γ d'oestradiol pendant huit jours et le 9^{ème} jour (le 21^{ème} jour du régime) une injection intapéritonéale de 1 cm³ de sérum de lapine gestante au 28^{ème} jour de la gestation (10 unités de relaxine par cm³) (168). Chez les animaux normaux, la symphyse se disloque dans les douze heures qui suivent cette dernière injection.

L'efficacité de ce traitement et la sensibilité des cobayes ont été vérifiées une première fois avant l'établissement du scorbut sur les mêmes animaux, qui ont été ainsi leurs propres témoins.

L'étude des réactions des cobayes aux deux traitements hormonaux successifs a montré les faits suivants: chez les animaux non carencés, les deux réactions ne sont pas entièrement superposables; en effet, certains s'ouvrent davantage, d'autres moins que la première fois, d'autres sont indifférents. Chez les animaux scorbutiques, le relâchement a été déclenché dans la phase prémortelle du scorbut aigu: sur 12 animaux, 6 seulement ont survécu jusqu'à la fin de l'expérience. Ils ont, malgré la carence, réagi à l'injection du sérum de lapine gestante comme à la suite du premier traitement hormonal ou davantage dans certains cas.

Rapportée à 100 mg de substance sèche, l'activité peptidasique est sensiblement plus élevée chez les animaux scorbutiques mais la différence entre ceux-ci et les témoins normaux est moindre que lors de l'ouverture lente de la symphyse. En outre, le taux de la phosphatase est sensiblement plus élevé chez les animaux normaux. L'ouverture lente et l'ouverture rapide provoquent donc des modifications qualitativement identiques, mais quantitativement différentes, dans les activités enzymatiques étudiées.

En définitive, le relâchement pubien a lieu normalement lors de l'ouverture rapide de la symphyse sous l'action de l'oestradiol et de la relaxine chez les scorbutiques. La principale différence que l'on note entre les animaux carencés et les animaux normaux porte sur la masse du ligament, plus faible chez les premiers et sur l'activité peptidasique de celui-ci, plus élevée chez les scorbutiques. Les écarts observés sont toutefois moindres que lors de l'ouverture lente et l'activité phosphatasique est notablement plus élevée chez les témoins.

Discussion.

a) Susceptibilité de la symphyse aux hormones sexuelles.

La purification de la relaxine exige l'emploi d'un test fidèle et précis, HISAW a proposé d'en baser un sur la symphyse pubienne de Cobayes ovariectomisés, sensibilisés par l'oestradiol. Nos observations soulignent la diversité des réponses des symphyses de différents animaux à une même stimulation hormonale. On pouvait envisager que ces variations soient dues à l'existence de réserves plus ou moins abondantes en vitamine C, mais les réponses des animaux supplémentés en cette vitamine et celle des animaux carencés sont tout aussi diverses. Dans le texte proposé par l'école d'HISAW (1) les mêmes animaux servent à plusieurs essais après un repos de trois jours entre chacun d'eux. Or, l'inégalité des réponses successives de nos cobayes à la relaxine (ouverture rapide) souligne la précarité d'une telle méthode. Ainsi les réactions de la symphyse à un même traitement se sont montrées variables non seulement d'un animal à l'autre, mais d'une épreuve à l'autre chez le même animal. Il est dès lors difficile de leur attribuer une signification précise.

b) Scorbut et ouverture expérimentale de la symphyse.

Le scorbut n'entrave pas l'ouverture de la symphyse sous l'action directe de la relaxine ou par traitement prolongé à la folliculine et à la progestérone; l'écartement pubien est sensiblement identique chez les animaux carencés et chez les témoins. La carence exerce, par contre, une influence très marquée sur le développement du ligament pubien, dont la masse est très sensiblement moindre chez les cobayes scorbutiques. Les différences observées sont plus grandes lorsque la stimulation hormonale déclenche lentement l'ouverture de la symphyse; tout se passe comme si une résorption progressive du tissu conjonctif pouvait alors s'exercer, comme elle se manifeste dans l'os (173, 204). S'il en est ainsi, deux processus évolueraient simultanément dans le ligament et la masse de celui-ci serait fonction de leurs influences conjuguées, l'action des hormones étudiées stimulant le développement du tissu et celle du scorbut conduisant à la résorption de celui-ci. En définitive, on peut ad -

mettre que les animaux scorbutiques réagissent normalement à la relaxine, mais qu'ils répondent à celle-ci avec des moyens réduits en raison à la fois de la faible prolifération du conjonctif pubien et de la résorption de celui-ci.

c) - Activités enzymatiques de la symphyse pubienne et scorbut.
(tableau VIII)

L'activité phosphatasique, dont la détection histochimique permet de constater que sa répartition n'est pas modifiée, est toujours accrue par rapport à celle du tissu au repos, mais son augmentation ne présente plus la régularité observée chez les témoins. Elle est, en général, de même ordre ou plus élevée lors de l'ouverture lente, moindre dans l'ouverture rapide. On peut envisager, d'une part, que le scorbut réduit l'activité enzymatique du tissu, comme la synthèse des fibres collagènes dans celui-ci, et d'autre part, que la résorption du ligament évoluant lorsque l'ouverture est plus lente va de pair avec une activité phosphatasique plus élevée. On observe en effet une augmentation plus ou moins grande de celle-ci dans le squelette des animaux scorbutiques où le processus détruisant la matrice conjonctive des os est intense (173, 204).

Les modifications de l'activité peptidasique sont plus significatives. Celle-ci est, en effet, régulièrement plus élevée chez les animaux scorbutiques, surtout si l'ouverture de la symphyse s'est opérée lentement. L'interprétation la plus simple que l'on puisse donner de ce fait est que le taux de la peptidase constitue un indice biochimique de la résorption conjonctive due à la carence. Celle-ci n'empêche sans doute pas l'augmentation de l'activité phosphatasique, probablement nécessaire à la synthèse des protéines du tissu; mais la fonte progressive du ligament due au scorbut paraît susceptible d'en modifier plus ou moins l'activité. De toute manière, il existe une dissociation nette dans les effets du scorbut sur les deux activités enzymatiques du ligament étudiées: l'augmentation du pouvoir peptidasique de celui-ci paraît liée à un processus de résorption conjonctive.

T A B L E A U V I I I

MOYENNES DES RESULTATS OBTENUS DANS L'ENSEMBLE DE NOS EXPERIENCES

Lots d'ani- maux	Poids des symphyses par 100 g animal	Activité phosphatasique (24 H) mg P par symphyse totale	Activité peptidasique (4 H) mg N (NH ₂) par symphyse totale	Activité peptidasique (4 H) mg N (NH ₂) par 100 mg symphyse sèche
-----	-----	-----	-----	-----
I. - <u>OUVERTURE LENTE</u>				
1° Expériences avec détermination qualitative de l'ouverture symphysaire au moyen de la palpation				
Animaux corbutiques	46,7	2,0	5,3	21,1
Témoins non carencés	128,0	5,3	6,5	9,1
2° Expériences avec détermination quantitative de l'écartement pubien au moyen de mesures radiographiques				
Animaux corbutiques	13,5	1,7	2,9	17,7
Témoins non carencés	44,0	2,0	5,4	11,3
II. - <u>OUVERTURE RAPIDE</u>				
Animaux corbutiques	21,7	0,6	1,6	11,1
Témoins non carencés	30,3	2,3	2,9	7,2

Conclusion.

1) - L'activité phosphatasique alcaline du ligament pubien (Cobaye) localisée dans la substance fondamentale conjonctive, présente un certain degré de proportionnalité par unité de poids avec le degré de relâchement de la symphyse dans diverses conditions expérimentales. Ce fait traduirait la participation de l'enzyme à des processus de synthèse des protéines fibreuses. Il est indépendant des diverses modalités expérimentales mises en oeuvre pour réaliser la fermeture de la symphyse.

L'activité peptidasique du ligament ne présente qu'une augmentation irrégulière et assez faible dans les mêmes conditions.

Seule, l'activité phosphatasique constitue un test, d'ailleurs grossier, du degré de relâchement du ligament pubien.

Des variations individuelles très importantes de la réactivité de la symphyse à l'oestradiol et à la progestérone ont été enregistrées par la méthode radiographique de mesure du relâchement pubien élaborée à propos de ce travail et susceptible d'être utilisée dans des recherches sur l'activité de la relaxine (171).

2) - Le scorbut n'empêche pas l'ouverture de la symphyse chez les cobayes femelles castrés traités par la relaxine (ouverture rapide) ou par des injections répétées d'oestradiol et de progestérone. L'écartement du pubis est sensiblement identique chez les animaux carencés et chez les témoins normaux, mais la masse ligamentaire des premiers est alors fortement réduite.

Des différences ont été observées à cet égard selon que l'ouverture de la symphyse est rapide ou lente. Le ligament est très sensiblement moins volumineux dans le second cas en raison de sa résorption progressive; l'action du scorbut contrebalance alors secondairement, dans une certaine mesure, celle de la relaxine. L'activité peptidasique du tissu symphysaire est très notablement plus élevée chez les animaux scorbutiques, tandis que l'enrichissement de ce tissu en phosphatases est en général plus faible que chez les normaux. Les différences observées entre les activités enzymatiques du ligament au cours des ouvertures rapide et lente de la symphyse peuvent être interprétées à partir de l'hypothèse qu'elles sont liées à la résorption conjonctive beaucoup plus forte dans le second cas. L'hyperactivité peptidasique paraît constituer un indice de la résorption du tissu ligamentaire.

II - UTERUS

1° - Variations des activités phosphatasique alcaline et peptidasique de l'utérus de Cobayes femelles castrés soumis à divers traitements hormonaux (oestradiol, progestérone, oestradiol associé à la progestérone ou à la relaxine).

L'existence d'une activité peptidasique de l'utérus a été mentionnée par SMITH (213) chez la Lapine et chez la Femme.

La présence de phosphatase alcaline a été démontrée histochemiquement par de nombreux auteurs (GOMORI (84), KABAT et FURTH (105) et WISLOCKI et DEMPSEY (234)). Ceux-ci ont indiqué que l'enzyme peut être présent dans tous les tissus de l'utérus, sa localisation variant avec la période du cycle reproductif et avec les espèces.

Les études histochimiques d'ATKINSON et ELFTMAN (1946-1947) sur la Souris castrée ont montré que les oestrogènes produisent une augmentation de la phosphatase alcaline de l'utérus; il se produit en même temps une disparition des lipides, un accroissement de la teneur en glycogène et une augmentation de la synthèse des protéines. La progestérone et les androgènes sont sans action sur la phosphatase alcaline. La progestérone administrée avec les oestrogènes ne modifie pas la réponse obtenue avec l'oestradiol seul.

Les déterminations quantitatives, faites par HARRIS et COHEN (97), du taux de la phosphatase alcaline de l'utérus de souris castrées traitées aux oestrogènes confirment les observations d'ATKINSON et ELFTMAN (5, 6).

ATKINSON et ENGLE (7) ont entrepris la même étude sur le Singe et cherché à mettre en évidence des variations de la concentration en enzyme de l'endomètre humain au cours du cycle menstruel. La distribution de la phosphatase alcaline a été étudiée histochimiquement dans l'endomètre de singe ovariectomisé traité aux hormones et dans des biopsies de l'endomètre humain faites à différentes périodes du cycle menstruel. Chez le singe traité aux oestrogènes, l'enzyme se localise principalement dans les glandes endométriales et dans l'épithélium; quand les oestrogènes sont administrés avec la progestérone, il y a une réduction considérable des phosphatases.

Des variations importantes de la teneur en enzyme de l'endomètre sont obtenues pendant le cycle menstruel chez la Femme : l'activité phosphatasique alcaline est élevée pendant la phase proliférante, réduite pendant la phase sécrétrice; elle disparaît plusieurs jours avant la menstruation. Ces observations ont été confirmées par HALL (93); de même ARZAC et BIANCHET (2) ont indiqué une augmentation de la phosphatase alcaline et du glycogène de l'endomètre humain pendant la phase de prolifération. Pour JEENER (102, 103) l'oestradiol produit en 24 heures une augmentation considérable de la teneur de l'utérus de Souris en phosphatase alcaline. TAIMAGE (221) et BRITCHARD (198) étudiant l'utérus du Rat trouvent une élévation du taux de l'enzyme à la suite d'injections d'oestrogènes. Pour BRITCHARD, la progestérone entraîne au contraire la disparition de l'enzyme. Une seule étude a été poursuivie sur le Cobaye (80). FUENZALIDA trouve une augmentation de la phosphatase alcaline de l'utérus après traitement aux oestrogènes; la progestérone administrée simultanément contrecarre l'action sur la phosphatase. Une action antiphosphatasique peut être obtenue aussi avec le propionate de testostérone et la déhydrotestostérone.

Nous avons étudié précédemment chez le Cobaye femelle castré les variations des activités phosphatasique alcaline et peptidasique de symphyses pubiennes ouvertes expérimentalement par des injections d'oestradiol associé à la progestérone ou à la relaxine. Nous avons étendu ce travail aux mêmes enzymes d'un autre récepteur, l'utérus, dont le rôle dans l'action de ces hormones sur la ceinture pelvienne est bien établi.

a) Traitement à l'oestradiol et à la progestérone permettant une ouverture lente de la symphyse.

Des cobayes adultes ovariectomisés ont reçu 30 jours après la castration des injections sous-cutanées quotidiennes de 10 γ d'oestradiol et de 2 mg 5 de progestérone en solution dans l'huile, pendant 14 jours.

Trois types d'animaux témoins ont été utilisés, les uns sans traitement, d'autres recevant 10 γ d'oestradiol par jour et d'autres recevant 2 mg 5 de progestérone par jour.

Nos expériences ont porté sur 70 cobayes, sacrifiés le lendemain de la dernière injection et les résultats sont rassemblés dans les tableaux IX - X - XI. L'activité phosphatasique alcaline de l'utérus de Cobaye subit une importante augmentation sous l'action de l'oestradiol. La progestérone en suscite une légère dans l'utérus total. Associée à l'oestradiol, elle diminue la forte augmentation de l'activité phosphatasique provoquée par celui-ci lorsqu'il est seul, comme l'ont observé FUENZALIDA chez le Cobaye et ATKINSON et ENGLE chez le Singe. L'activité peptidasique de la totalité de l'utérus augmente sous l'action de l'oestradiol ou de la progestérone. L'oestradiol seul provoque un gain de poids important de l'organe, mais l'activité peptidasique de celui-ci n'augmente pas proportionnellement.

Les deux hormones associées renforcent leur action propre sur l'activité peptidasique. Cette synergie se manifeste par ailleurs sur l'ouverture de la symphyse pubienne (36, 37). Pour HISAW l'utérus élaborerait sous l'action de l'oestradiol et de la progestérone, une hormone spécifique, la relaxine, et l'on peut se demander si l'on peut attribuer aux peptidases un rôle dans la formation de celle-ci.

Conclusion.

Les doses de progestérone qui, associées à l'oestradiol, provoquent l'ouverture de la symphyse pubienne du Cobaye femelle castré, exercent une action antagoniste sur la forte augmentation de l'activité phosphatasique alcaline de l'utérus créée par l'oestradiol. Les deux hormones agissent par contre synergiquement sur l'activité peptidasique de l'utérus.

T A B L E A U IX

VARIATIONS DE L'ACTIVITE PHOSPHATASIQUE ALCALINE DE L'UTERUS DE COBAYES

SOUS L'ACTION DE L'OESTRADIOL, DE LA PROGESTERONE ET DE LA RELAXINE

N°	Tenseur en eau de l'utérus (%)	Activité phosphatasique alcaline (24h) mg P par 100mg d'utérus
<u>Témoins castrés sans traitement</u>		
T1 (935g)	83,0	1,1
T2 (810g)	83,2	0,8
T3 (790g)	81,2	1,5
T4 (860g)	81,1	0,5
T5 (875g)	82,3	0,5
I (420g)	81,3	3,5
6 (382g)	78,0	3,4
8 (446g)	83,8	2,0
37-54 (400g)	81,8	1,5
37-55 (377g)	80,7	1,7
37-56 (360g)	81,1	2,0
37-57 (412g)	81,0	2,4
37-59 (490g)	80,7	1,9
37-60 (410g)	86,3	2,4
<u>Moyennes</u>	<u>81,1</u>	<u>1,8</u>
<u>Traitement à l'oestradiol et à la progestérone (10 Y d'oestradiol et 2mg5 de progestérone pendant 14 jours)</u>		
26-34 (613g)	81,6	6,5
26-39 (542g)	76,8	2,5
26-45 (551g)	73,5	4,2
26-46 (575g)	80,8	6,3
26-47 (640g)	71,6	6,8
26-57 (489g)	72,9	5,3
26-67 (626g)	83,2	4,0
26-68 (556g)	80,7	2,8
26-70 (547g)	80,8	5,5
<u>Moyennes</u>	<u>76,9</u>	<u>4,9</u>

VARIATIONS DE L'ACTIVITE PHOSPHATASIQUE ALCALINE DE L'UTERUS DE COBAYES

SOUS L'ACTION DE L'OESTRADIOL, DE LA PROGESTERONE ET DE LA RELAXINE

(suite et fin du tableau IX)

N°			Teneur en eau de l'utérus (%)	Activité phosphatasique alcaline (24h) mg P par 100mg d'utérus
Traitement à l'oestradiol (1 seule injection de 10 γ d'oestradiol)				
03	(610g)		86,2	4,3
04	(650g)		90,0	2,7
07	(730g)		80,3	0,6
08	(745g)		83,4	3,1
<u>Moyennes</u>			<u>85,0</u>	<u>2,7</u>
Traitement à l'oestradiol (10 γ d'oestradiol pendant 8 jours)				
37-1	(369g)		85,4	6,1
37-2	(351g)		84,9	10,2
37-3	(393g)		87,2	7,7
37-6	(379g)		82,8	7,7
37-7	(395g)		84,9	11,5
<u>Moyennes</u>			<u>85,0</u>	<u>8,6⁺</u>
Traitement à l'oestradiol (8 jours) et au sérum de lapine gestante (relaxine)				
57-37	(655g)		81,9	7,2
9-1	(587g)		81,4	10,3
9-55	(610g)		79,7	13,2
II	(585g)		80,8	6,2
49	(564g)		81,8	5,5
60	(542g)		82,1	10,7
62	(559g)		83,0	4,8
70	(463g)		83,4	3,2
84	(540g)		80,5	9,2
89	(584g)		83,4	8,3
95	(667g)		78,5	7,0
<u>Moyennes</u>			<u>81,5</u>	<u>7,8⁺</u>

⁺ Les différences entre 8,6 ($\pm$ 0,78) et 7,8 ($\pm$ 0,89) ne sont pas statistiquement significatives.

T A B L E A U X

VARIATIONS DE L'ACTIVITE PEPTIDASIQUE DE L'UTERUS DE COBAYES,
SOUS L'ACTION DE L'OESTRADIOL, DE LA PROGESTERONE ET DE LA RELAXINE

N°	Teneur en eau de l'utérus (%)	Activité peptidasique (4h)mg N (NH ₂) par 100mg d'utérus
<u>Témoins castrés sans traitement</u>		
I (420g)	81,3	1,0
6 (382g)	78,0	1,4
8 (446g)	83,8	0,6
37-54 (400g)	81,8	1,2
37-55 (377g)	80,7	0,7
37-56 (360g)	81,1	1,2
37-57 (412g)	81,0	1,1
37-59 (490g)	80,7	1,4
37-60 (410g)	86,3	1,5
<u>Moyennes</u>	<u>81,6</u>	<u>1,1</u>
<u>Traitement à l'oestradiol (10 γ d'oestradiol pendant 8 jours)</u>		
37-1 (369g)	85,4	1,6
37-2 (351g)	84,9	2,0
37-3 (393g)	87,2	2,0
37-6 (379g)	82,8	1,3
37-7 (395g)	84,9	1,3
<u>Moyennes</u>	<u>85,0</u>	<u>1,6</u>
<u>Traitement à l'oestradiol (-8 jours) et au sérum de lapine gestante (relaxine)</u>		
57-37 (655g)	81,9	1,1
9-I (587g)	81,4	2,5
9-55 (610g)	79,7	2,2
II (585g)	80,8	2,0
49 (564g)	81,8	1,3
60 (542g)	82,1	2,3
62 (559g)	83,0	0,7
70 (463g)	83,4	2,3
84 (540g)	80,5	1,2
95 (667g)	78,5	1,6
<u>Moyennes</u>	<u>81,3</u>	<u>1,7</u>

T A B L E A U X

VARIATIONS DE L'ACTIVITE PEPTIDASIQUE DE L'UTERUS DE COBAYES,
SOUS L'ACTION DE L'OESTRADIOL, DE LA PROGESTERONE ET DE LA RELAXINE.

(suite et fin)

N°	Teneur en eau de l'utérus (%)	Activité peptidasique (4h)mg N (NH ₂) par 100mg d'utérus
<u>Traitement à la progestérone (2mg5 de progestérone pendant 14 jours)</u>		
26-23 (465g)	-	3,3
26-24 (460g)	-	3,6
26-25 (476g)	-	2,8
26-26 (536g)	-	4,9
26-27 (470g)	-	2,6
26-30 (481g)	-	3,3
<u>Moyennes</u>		<u>3.4</u>
<u>Traitement à l'oestradiol (10 γ d'oestradiol pendant 14 jours)</u>		
26-14 (494g)	-	2,8
26-18 (491g)	-	3,3
26-19 (469g)	-	2,6
26-20 (520g)	-	3,2
26-21 (499g)	-	2,9
26-22 (463g)	-	2,8
<u>Moyennes</u>		<u>2,9</u>
<u>Traitement à l'oestradiol et à la progestérone (14 jours)</u>		
26-15 (495g)	-	4,0
26-16 (502g)	-	1,8
26-17 (484g)	-	2,9
6 (469g)	-	3,3
26 (473g)	-	3,2
45 (489g)	-	2,9
65 (535g)	-	3,4
75 (468g)	-	4,0
26-34 (613g)	81,6	2,4
26-39 (542g)	76,8	4,7
26-45 (551g)	73,5	6,6
26-46 (575g)	80,8	3,5
26-47 (640g)	71,6	4,5
26-57 (489g)	72,9	5,3
26-67 (626g)	83,2	4,3
26-68 (556g)	80,7	4,6
26-70 (547g)	80,8	4,6
<u>Moyennes</u>	<u>78,0</u>	<u>3,9</u>

T A B L E A U X I

VARIATIONS SIMULTANÉES DES ACTIVITÉS PHOSPHATASIQUE ALCALINE ET PEPTIDASIQUE DE L'UTÉRUS DE COBAYE SOUS L'ACTION DE L'OESTRADIOL ET DE LA PROGESTERONE. (valeurs moyennes).

Traitement	Poids de l'utérus mg	Teneur en eau (%)	Activité peptidasique de l'utérus total	Activité phosphatasique alcaline de l'utérus total
Témoins sans traitement (5 cobayes)	331,6	77,7	16,1	5,7
Progestérone seule (5 cobayes)	591,0	80,3	27,5	9,1
Oestradiol seul (5 cobayes)	1152,4	79,5	32,5	87,2
Oestradiol et progestérone (5 cobayes)	1182,9	81,0	46,2	38,3

b) Traitement à l'oestradiol et à la relaxine produisant une ouverture rapide de la symphyse.

La relaxine (sérum de Lapine gestante au 28ème jour de la gestation) injectée à des cobayes ovariectomisés préparés à l'oestradiol, provoque l'ouverture de la symphyse sans emprunter le relais utérin : il était intéressant de comparer les activités phosphatasique alcaline et peptidasique de l'utérus d'animaux soumis à ce traitement et d'animaux traités à l'oestradiol seul.

Des cobayes adultes ovariectomisés ont été séparés en deux groupes : les uns ont reçu trente jours après la castration des injections sous-cutanées de 10 γ d'oestradiol pendant huit jours; les autres ont reçu en outre le 9ème jour une injection intrapéritonéale de 1cm³ de sérum de Lapine au 28ème jour de la gestation (10 unités de relaxine par cm³ (168)). Normalement, la symphyse se disloque dans les douze heures qui suivent cette injection. Notre expérience a porté sur 16 cobayes et les résultats sont rassemblés dans le tableau IX. L'examen du tableau permet de constater à nouveau une importante augmentation de l'activité phosphatasique alcaline de l'utérus produite par l'administration d'oestradiol. Statistiquement, il n'y a aucune différence entre l'activité phosphatasique alcaline de l'utérus d'animaux traités à l'oestradiol seul (moyenne 8.6 ± 0.78) et de cobayes traités à l'oestradiol et à la relaxine (moyenne 7.8 ± 0.89). La relaxine est donc sans action sur l'activité phosphatasique alcaline de l'utérus. Elle ne modifie pas non plus l'activité peptidasique de l'utérus d'animaux préalablement traités aux oestrogènes. Le traitement à l'oestradiol et à la relaxine permet l'ouverture de la symphyse sans emprunter le relais utérin, dans ce cas on n'observe aucun changement de l'activité peptidasique de l'organe (tableau X).

Pour expliquer l'augmentation de la teneur en phosphatase alcaline de l'utérus produite par l'administration d'oestradiol, JEENER propose deux interprétations : une action spécifique qu'exerceraient divers stéroïdes ou corps voisins sur les phosphatases en rapprochant l'influence de l'oestradiol sur la phosphatase alcaline du vagin et de l'utérus de celles de substances androgènes sur la phosphatase acide de la prostate (92), du méthyl cholanthrène sur la phosphatase des cellules basales de l'épiderme

de la Souris (23), d'extraits du cortex surrénal sur la phosphatase alcaline du foie (125). Une telle hypothèse rendrait compte de ce que la croissance du vagin et de l'utérus est accompagnée d'une accumulation de phosphatase, alors que la croissance du jabot de pigeon, provoquée par une hormone protéique, ne l'est pas".

"Une autre possibilité d'interprétation nous est fournie par l'hypothèse de DANIELLI (42), suivant laquelle l'accumulation des phosphatases pourrait être dans de nombreux cas (plaies cutanées en régénération cellulules basales, des poils, par exemple) en relation avec la synthèse des protéines fibreuses".

"Nous voyons, en effet, qu'une augmentation de la phosphatase alcaline se produit dans la muqueuse vaginale où se manifeste une synthèse abondante de kératine, dans la musculature de l'utérus où nous avons toutes les raisons de croire que s'effectue une synthèse de myosine, c'est-à-dire précisément là où s'accumulent des protéines fibreuses typiques. Au contraire, dans le jabot où rien n'indique la synthèse de kératine, de collagène, de myosine, ainsi que dans le pancréas où ne sont certainement pas synthétisées des protéines de ce groupe, les phosphatases sont très peu abondantes et dans le cas du jabot, le restent au moment de la croissance".

L'hypothèse de DANIELLI a été tout d'abord confirmée par divers auteurs (19, 29, 30, 103, 106, 187, 200, 201) mais elle ne semble pas en accord avec les résultats d'autres travaux récents (20, 83, 167, 224). ROCHE et BERN (203) dans une étude sur la synthèse des scléroprotéines concluent que "cette hypothèse ne doit pas être considérée comme générale et que sa signification demeure imprécise. Elle ne peut pas être admise dans les sécrétions mérocrines de scléroprotéines que nous avons étudiées chez divers animaux marins".

Conclusion.

La phosphatase alcaline de l'utérus subit une importante augmentation sous l'action de l'oestradiol. La progestérone en suscite une légère dans l'utérus total; mais associée à l'oestradiol, elle exerce une action antagoniste sur l'activité phosphatasique de l'organe. La relaxine est sans action sur la phosphatase alcaline et la peptidase de l'utérus. L'activité peptidasique de l'organe augmente sous l'action de l'oestradiol ou de la progestérone, ces deux hormones injectées simultanément manifestent une synergie vis-à-vis de l'activité peptidasique de l'utérus.

2° - Etude des effets de la carence en acide ascorbique sur les activités phosphatasique alcaline et peptidasique de l'utérus de cobayes femelles castrés soumis à divers traitements hormonaux.

Certains auteurs ont signalé une diminution de la phosphatase alcaline de quelques organes chez des animaux scorbutiques. C'est ainsi que GOULD (86) signale une diminution de l'enzyme du sérum et que RUSSEL (205) indique que chez les scorbutiques, le taux de la phosphatase alcaline décroît dans le rein.

SELKURT (210) note que les oestrogènes augmentent l'excrétion d'acide ascorbique chez des animaux scorbutiques alors que la teneur en acide ascorbique du plasma tend à diminuer. De même pour KRATINOV (147) l'injection de folliculine à des rats diminue la teneur en acide ascorbique des ovaires et de l'utérus, des surrénales, de la glande thyroïde, du foie.

Les organes de cobayes soumis au régime scorbutigène seront donc d'autant plus pauvres en acide ascorbique que ces animaux auront reçu des injections d'oestradiol.

Nous avons étudié les effets de la carence en acide ascorbique sur les activités phosphatasique alcaline et peptidasique de l'utérus de cobayes castrés soumis aux divers traitements hormonaux indiqués précédemment (oestradiol, progestérone, oestradiol et progestérone associés, et oestradiol suivi de relaxine).

37 cobayes femelles castrés ont été soumis au régime scorbutigène précédemment décrit. Ils ont été répartis en 4 groupes : les uns n'ont subi aucun traitement hormonal, d'autres ont reçu une seule injection de 10 γ d'oestradiol et ont été sacrifiés 24h après l'injection, d'autres ont reçu pendant 15 jours des injections sous-cutanées quotidiennes de 10 γ d'oestradiol et 2mg5 de progestérone (ouverture lente de la symphyse), d'autres enfin ont été traités par 10 γ d'oestradiol pendant 8 jours et au 9ème jour, ont reçu une injection intra-péritonéale de 1cm³ de sérum de lapine gestante (ouverture rapide de la symphyse).

Les résultats sont rassemblés dans les tableaux XII et XIII.

On n'observe aucune différence entre l'activité phosphatasique alcaline de l'utérus d'animaux castrés qu'ils soient alimentés normalement ou soumis au régime scorbutigène.

T A B L E A U X I I

VARIATIONS SIMULTANÉES DES ACTIVITÉS PHOSPHATASIQUE ALCALINE ET PEPTIDASIQUE
DE L'UTÉRUS DE COBAYES SCORBUTIQUES SOUS L'ACTION DE L'OESTRADIOL,
DE LA PROGESTERONE ET DE LA RELAXINE

N°	Teneur en eau de l'utérus (%)	Activité peptida- sique (4h) mg N (NH) ₃ par 100mg utérus	Activité phosphata- sique (24h) mg P par 100mg utérus
<u>Témoins castrés sans traitement</u>			
3I (313g)	-	3,3	-
44 (391g)	-	2,6	-
26-29 (338g)	-	2,7	-
26-33 (330g)	-	4,2	-
26-52 (312g)	-	4,0	-
90 (705g)	79,8	2,4	1,4
100 (608g)	78,9	3,4	2,3
9-77 (565g)	79,3	2,5	1,4
9-86 (660g)	82,9	3,0	1,1
9-88 (441g)	79,7	2,4	1,2
9-96 (507g)	80,1	0,5	0,8
<u>Moyennes</u>	<u>80,1</u>	<u>2,8</u>	<u>1,4</u>
<u>Traitement à l'oestradiol (1 seule injection de 10 γ d'oestradiol)</u>			
8 (439g)	85,1	2,1	4,9
44 (623g)	-	1,2	2,8
9-87 (424g)	85,7	1,3	3,8
9-97 (456g)	86,1	1,9	-
9-98 (509g)	78,2	2,2	3,4
9-99 (479g)	85,5	1,1	4,1
<u>Moyennes</u>	<u>84,1</u>	<u>1,65</u>	<u>3,8</u>
<u>Traitement à l'oestradiol (8 jours) et au sérum de lapine gestante (relaxine)</u>			
13 (455g)	81,7	2,1	14,8
34 (420g)	75,7	3,9	14,4
66 (431g)	83,2	1,7	12,5
74 (338g)	79,6	3,0	8,2
76 (502g)	83,4	2,7	11,5
9-89 (590g)	83,3	1,9	9,0
<u>Moyennes</u>	<u>81,1</u>	<u>2,55</u>	<u>11,7</u>

T A B L E A U X I I

VARIATIONS SIMULTANÉES DES ACTIVITÉS PHOSPHATASIQUE ALCALINE ET PEPTIDASIQUE
DE L'UTÉRUS DE COBAYES SCORBUTIQUES SOUS L'ACTION DE L'OESTRADIOL .

DE LA PROGESTERONE ET DE LA RELAXINE

(suite et fin)

N°	Teneur en eau de l'utérus (%)	Activité peptida- sique (4h) mg N (NH), par 100mg utérus	Activité phosphata- sique (24h) mg P par 100mg utérus
<u>Traitement à l'oestradiol et la progestérone (10 γ d'oestradiol et 2mg5 de progestérone pendant 13 à 15 jours)</u>			
7 (437g)	-	3,9	-
10 (447g)	-	3,7	-
17 (502g)	-	4,3	-
18 (450g)	-	4,4	-
22 (514g)	-	3,6	-
26-35 (682g)	75,6	3,5	4,2
26-37 (564g)	-	7,9	6,2
26-38 (617g)	83,4	4,8	3,6
26-42 (537g)	76,5	2,8	3,7
26-48 (581g)	82,6	3,8	4,1
26-51 (556g)	81,3	2,3	7,9
26-53 (677g)	83,3	4,2	6,3
26-54 (583g)	77,9	7,2	5,8
26-55 (542g)	82,3	4,5	6,2
Moyennes	<u>80,4</u>	<u>4,35</u>	<u>5,3</u>

Une seule injection de 10 γ d'oestradiol augmente notablement l'activité phosphatasique de l'utérus dans les deux cas; cette activité paraît toutefois être plus élevée chez les scorbutiques que chez les normaux.

Lorsque les cobayes reçoivent l'oestradiol et la progestérone pendant 13 à 15 jours (traitement qui entraîne l'ouverture lente de la symphyse), l'activité phosphatasique alcaline de l'utérus d'animaux scorbutiques est identique à celle obtenue chez les normaux.

Il n'en est pas de même dans le cas de l'ouverture rapide de la symphyse. Lorsque les animaux sont soumis à l'oestradiol pendant huit jours et au 9^{ème} jour, à 1cm³ de sérum de Lapine gestante, l'activité phosphatasique de l'utérus des scorbutiques est plus élevée que celle obtenue chez les normaux. Cette différence est statistiquement significative mais son interprétation reste obscure.

L'activité peptidasique de l'utérus d'animaux castrés est plus élevée chez les scorbutiques que chez les cobayes alimentés normalement. Le traitement à l'oestradiol et à la progestérone associés augmente considérablement l'activité peptidasique de l'utérus. Dans ce cas, les animaux scorbutiques et normaux répondent de la même manière aux injections d'hormones. Par contre, le traitement à l'oestradiol et à la relaxine élève faiblement l'activité peptidasique mais les utérus de cobayes scorbutiques ont une teneur en enzyme plus forte que ceux des sujets normaux. En résumé, les activités phosphatasique alcaline et peptidasique de l'utérus d'animaux normaux et scorbutiques se modifient dans le même sens lorsqu'on les soumet aux traitements hormonaux.

Lorsque le traitement à l'oestradiol et à la progestérone, lequel entraîne une ouverture lente de la symphyse, est institué avant que l'animal ne soit dans la phase aiguë du scorbut, les animaux scorbutiques répondent quantitativement de la même manière que les cobayes nourris normalement aux injections d'hormones.

Au contraire, lorsque le traitement à l'oestradiol et à la relaxine (ouverture rapide de la symphyse) est retardé le plus possible, afin que le scorbut soit manifeste lorsque l'on commence les injections d'hormones, on constate des différences nettes entre les scorbutiques et les normaux; les activités phosphatasique alcaline et peptidasique de l'utérus sont plus élevées chez les scorbutiques que chez les animaux alimentés normalement.

T A B L E A U X I I I

COMPARAISON DES ACTIVITES PHOSPHATASIQUE ALCALINE ET PEPTIDASIQUE (VALEURS MOYENNES)

DE L'UTERUS D'ANIMAUX SCORBUTIQUES ET NORMAUX

Traitement	Activité phosphatasique (24 h) mg P par 100 mg utérus	
	<u>animaux normaux</u>	<u>animaux scorbutiques</u>
Témoins castrés sans traitement	1,8	1,4
Oestradiol (1 seule injection de 10 γ)	2,7	3,8
Oestradiol (10 γ pendant 8 jours)	8,6	-
Oestradiol (8 jours) et relaxine +	7,8	11,7
Oestradiol (10 γ) et progestérone pendant 14 jours ++	4,9	5,3
Traitement	Activité peptidasique (4 h) mg N (NH ₂) par 100 mg utérus	
	<u>animaux normaux</u>	<u>animaux scorbutiques</u>
Témoins castrés sans traitement +	1,1	2,8
Oestradiol (10 γ pendant 8 jours)	1,6	-
Oestradiol (8 jours) et relaxine +	1,7	2,6
Oestradiol (10 γ) et progestérone (2 mg 5) pendant 14 jours ++	3,9	4,4

+ Les différences sont statistiquement significatives

++ Les différences sont statistiquement non significatives.

3° - Modifications de l'activité arginasique de l'utérus de Cobaye sous l'action de l'oestradiol, de la progestérone, de ces deux hormones associées et de la testostérone.

L'activité arginasique de divers tissus de mammifères paraît, en dehors de son rôle dans l'uréogénèse, participer à des processus sur lesquels s'exerce un contrôle hormonal. Nous avons vu que l'administration d'androgènes à la Souris et au Rat provoque une augmentation du poids et de l'activité arginasique du rein, alors que les hormones sexuelles sont sans action sur l'activité arginasique du foie. Par ailleurs, le tissu mammaire du Rat, dépourvu d'arginase lorsque la glande est au repos, devient très riche en cet enzyme quand elle s'hypertrophie et au cours de la lactation (73, 74, 75). On a pu envisager qu'une régulation hormonale de l'activité arginasique contrôle des processus protéinogénétiques propres à certains tissus. Aussi y avait-il intérêt à rechercher si l'hypertrophie de l'utérus, provoquée par l'administration d'oestrogènes ou par la gestation va de pair avec une augmentation de l'activité arginasique de l'organe.

Nous avons entrepris d'étudier l'influence de l'oestradiol, de la progestérone, de ces deux hormones associées et de la testostérone sur l'activité arginasique de l'utérus de Cobaye.

46 femelles adultes castrées depuis 30 jours ont reçu soit 10 γ d'oestradiol ou 2 mg 5 de progestérone par jour ou simultanément les mêmes quantités de ces deux corps, soit fait l'objet d'une implantation sous-cutanée de testostérone (5 mg environ) et l'activité arginasique de leurs utérus a été étudiée au 15^{ème} jour du traitement. Le dosage de la L (+) arginine hydrolysée par lg de tissu a été réalisé par la méthode de WEBER (technique de DUMAZERT et POGGI) après incubation pendant 3 et 6 heures de purée d'organe en présence de substrat (0,003M) et de $Cl_2 Mn$ (0,0002 M) à pH = 9.6 et à 37°. Les résultats obtenus ont été rassemblés dans le tableau XIV.

L'utérus de Cobaye castré est pratiquement dépourvu d'activité arginasique, celle-ci apparaît dans l'organe après traitement à l'oestradiol. Les réponses obtenues sont nettes dans environ 70 p. 100 des cas et présentent des écarts individuels notables.

T A B L E A U X I V

VARIATIONS DE L'ACTIVITE ARGINASIQUE DE L'UTERUS DE COBAYES SOUS L'ACTION

DE L'OESTRADIOL, DE LA PROGESTERONE ET DE LA TESTOSTERONE

N°	Poids de l'utérus mg	Teneur en eau (%)	Activité arginasi que (3h)mg ar - ginine hy - drolysés par g. de tissu	Activité arginasi que (3h)mg ar - ginine hy - drolysés dans utérus total	Activité arginasi que (6h)mg ar - ginine hy - drolysés par g. de tissu	Activité arginasi que (6h)mg ar - ginine hy - drolysés dans utérus total
Cobayes castrés sans traitement						
(345g)	238,5	81,0	0	0	0	0
(460g)	342,5	81,1	0	0	0	0
(493g)	309,7	82,2	0	0	0	0
(465g)	290,2	82,1	0	0	0,9	0,3
(475g)	260,0	82,2	0	0	0	0
(455g)	210,0	82,3	0	0	0	0
(482g)	247,5	80,1	0	0	0	0
(464g)	157,7	81,8	0	0	0	0
Moyennes	259,2	81,6				
Cobayes traités à la progestérone (2mg5 pendant 14 jours)						
(454g)	432,5	82,6	0	0	0	0
(421g)	319,5	82,6	0	0	0	0
(401g)	518,5	83,2	0	0	0	0
(595g)	652,7	82,2	0	0	0	0
(545g)	787,0	79,8	0	0	0	0
(438g)	789,0	81,7	0	0	0	0
(418g)	554,0	82,5	0	0	1,5	0,8
(482g)	540,2	83,1	0	0	1,0	0,6
(398g)	281,0	79,9	0	0	0	0
Moyennes	541,6	81,9				
Cobayes traités à l'oestradiol (10 µ pendant 14 jours)						
(455g)	1307,4	82,0	0	0	1,3	1,7
(475g)	1386,8	82,0	0	0	0,6	0,8
(438g)	1524,9	82,9	-	-	-	-
(477g)	1136,0	78,5	1,1	1,2	1,3	1,5
(472g)	1081,8	79,2	0,8	0,8	2,7	2,9
(538g)	1462,0	80,3	3,2	4,6	3,2	4,6
(471g)	1509,5	78,8	3,3	4,9	3,3	4,9
(472g)	1389,0	81,0	0	0	0	0
(348g)	1003,2	80,7	1,0	1,0	1,8	1,8
(397g)	1026,2	80,4	0	0	0	0
(434g)	2582,2	82,4	1,3	3,5	1,8	4,6
(466g)	756,0	79,3	2,5	1,9	2,5	1,9
Moyennes	1319,35	80,4	1,2	1,6	1,7	2,2

T A B L E A U X I V

VARIATIONS DE L'ACTIVITE ARGINASIQUE DE L'UTERUS DE COBAYES SOUS L'ACTION

DE L'OESTRADIOL, DE LA PROGESTERONE ET DE LA TESTOSTERONE

(suite et fin)

	Poids de l'utérus mg	Teneur en eau (%)	Activité arginasique (3h)mg ar- ginine hy- drolysés par g. de tissu	Activité arginasique (3h)mg ar- ginine hy- drolysés dans utérus total	Activité arginasique (6h)mg ar- ginine hy- drolysés par g. de tissu	Activité arginasique (6h)mg ar- ginine hy- drolysés dans utérus total
<u>traitement à l'oestradiol et à la progestérone (14 jours)</u>						
5 (380g)	1510,0	82,1	5,3	8,1	6,2	9,4
6 (512g)	1291,4	81,3	0	0	0	0
7 (612g)	1684,5	80,7	1,9	3,3	1,9	3,3
8 (470g)	1248,0	82,1	1,5	1,9	3,2	4,0
6 (434g)	942,5	81,9	1,3	1,2	3,1	2,9
1 (433g)	1274,8	82,4	1,7	2,2	3,1	3,9
3 (435g)	1121,9	81,1	1,1	1,2	1,9	2,1
8 (434g)	967,0	82,2	0	0	0	0
2 (497g)	1082,5	81,4	0	0	0	0
4 (446g)	1092,0	82,6	3,8	4,1	5,0	5,4
<u>moyennes</u>	<u>1221,5</u>	<u>81,8</u>	<u>1,7</u>	<u>2,2</u>	<u>2,4</u>	<u>3,1</u>
<u>traitement à la testostérone</u>						
2 (478g)	317,4	83,3	0	0	0	0
3 (412g)	344,9	79,2	0	0	0	0
4 (486g)	377,0	79,1	0	0	0	0
2 (378g)	363,0	83,0	0	0	0	0
5 (450g)	280,0	81,7	1,3	0,4	4,7	1,3
3 (480g)	289,5	81,4	0	0	0	0
3 (450g)	415,5	82,9	0	0	0	0
<u>moyennes</u>	<u>341,0</u>	<u>81,5</u>				

La progestérone est sans action sur l'activité arginasique de l'utérus. L'association de ces deux corps paraît aller de pair avec leur action synergique à l'égard du pouvoir arginasique. (Chez les animaux traités à l'oestradiol et à la progestérone, les réponses sont nettes dans environ 70 p. 100 des cas et présentent aussi des écarts individuels importants).

Les différences observées entre les valeurs déterminées chez les animaux ayant reçu de l'oestradiol seul et ceux ayant reçu simultanément l'oestradiol et la progestérone sont faibles (elles sont cependant significatives pour 6 heures d'hydrolyse et calculées par g de tissu frais). Cette synergie est moins nette que celle observée dans le cas de l'activité peptidasique et inverse de leur action antagoniste sur le pouvoir phosphoestérasique de l'utérus.

L'administration de testostérone ne fait pas pratiquement apparaître l'activité arginasique de l'organe alors que, nous le verrons, elle stimule celle du rein.

4° - Modifications des activités phosphatasique alcaline et arginasique de l'utérus de Cobaye au cours de la gestation.

WISLOCKI et DEMPSEY (234) ont décrit la répartition histologique de la phosphatase alcaline de l'utérus gravide de différentes espèces animales. Chez la femme, au début de la grossesse, seul l'endothélium des capillaires présente une activité phosphatasique (cette observation a été confirmée par OBER (193)); à partir du 4ème mois et à mesure que la gestation avance, cette activité utérine tend à disparaître complètement. Chez le Cobaye, le Chat et le Rat, une grande quantité d'enzyme existe dans l'utérus gravide.

Nous nous sommes proposé de suivre l'évolution de la phosphatase alcaline du Cobaye au cours de la gestation.

L'activité arginasique de l'utérus n'a fait l'objet d'aucun travail. Il nous a paru intéressant, connaissant le rôle attribué à l'arginase dans l'anabolisme des protéines, d'étudier l'évolution de cet enzyme au cours de la gestation.

Les activités phosphatasique alcaline et arginasique de l'utérus ont été déterminées sur 27 cobayes gravides, à des temps successifs de gestation. (Les résultats sont rassemblés dans le Tableau XV et dans les graphiques VI et VIII).

Au cours de la gestation, l'utérus de Cobaye s'enrichit progressivement en arginase. L'activité arginasique de l'utérus est très faible au début, elle commence à être mesurable lorsque le fœtus a 2 ou 3 cm, la quantité d'enzyme devient importante, surtout à partir d'un certain stade de développement de l'organe (4-5g) du fœtus (4cm de long) et du placenta (2g). Peu avant la mise-bas, le pouvoir arginolytique de l'utérus s'élève considérablement et dépasse même celui du rein. Son évolution n'est pas identique à celle de la phosphatase alcaline. Le taux de cette dernière présente des variations relativement faibles par unité de poids; seule la quantité totale d'enzyme augmente au fur et à mesure que l'utérus s'hypertrophie. L'activité phosphatasique alcaline dépasse du double celle existant au début de l'expérience, à partir d'un stade de la gestation correspondant à une longueur de fœtus d'environ 5cm. Elle s'abaisse sensiblement par la suite.

L'activité arginasique de l'utérus diminue très sensiblement après la mise-bas (tableau XVI et graphique VI). Elle s'abaisse d'environ 60 p. 100 en 3 jours; elle décroît ensuite progressivement pour atteindre des valeurs très faibles 10 jours après la mise-bas. L'activité arginasique a alors presque entièrement disparu bien que l'utérus soit encore hypertrophié. Les modifications simultanées de la phosphatase alcaline sont beaucoup plus faibles et paraissent relever d'un déterminisme complexe (chute initiale et reprise ultérieure faible). Aussi les modifications de l'activité arginasique observées présentent-elles un caractère beaucoup plus spécifique.

Il est peu probable que l'arginase utérine joue un rôle direct dans la synthèse des protéines. En effet, au début de la gestation, l'utérus s'hypertrophie sans qu'il y ait une augmentation notable de l'activité arginasique. Par contre, dans la deuxième partie de la gestation et jusqu'à la mise-bas, le taux de l'enzyme augmente considérablement.

Il semble que l'arginase intervienne plutôt dans un autre processus métabolique, encore mal défini, auquel prend part l'arginine.

Le déterminisme hormonal de ces faits paraît complexe. Ils sont

N°	Nombre de jours après la mise bas	Poids de l'utérus mg	taux en eau (%)	Activité phosphatase que (24h) mg P par 100 mg d'organe	Activité phosphatase que (24h) mg P par l'or- gane total	Activité arginasique (3h) mg ar- gine hydroly- sés par g. d'organe	Activité arginasique (3h) mg ar- gine hy- drolysés par l'organe total	Activité arginasique (6h) mg ar- gine hydroly- sés par g. d'organe	Activité arginasique (6h) mg ar- gine hydroly- sés par l'or- gane total
AN (590 g) portée 3 cobayes	3	4840,0	84,9	0,3	14,1	4,4	21,2	4,4	21,2
AF (430 g) portée 1 cobaye	3 1/2	2287,0	83,2	0,7	15,2	2,1	4,7	2,6	5,9
MO (565 g) portée 3 cobayes	4	2869,0	84,2	1,8	51,0	4,4	12,5	5,5	15,8
MD (697 g) portée 3 cobayes	4 1/2	4927,5	84,0	0,6	27,2	1,9	9,4	3,5	17,2
MH (417 g) portée 1 cobaye	4 1/2	1434,8	79,9	0,8	11,2	1,3	1,9	1,5	2,1
ME (497 g) portée 2 cobayes	6 1/2	2441,5	82,6	0,3	6,4	0,3	0,8	1,1	2,7
KC (646 g) portée 2 cobayes	7	1290,7	81,4	4,4	57,2	1,2	1,5	1,7	2,3
MB (692 g) portée 3 cobayes	7	2524,5	81,8	1,1	28,2	1,6	4,1	2,7	6,8
MO (745 g) portée 2 cobayes	7 1/2	2116,0	83,0	0,3	7,4	0,9	2,6	2,6	5,4
MMP (664 g) portée 1 cobaye	10	2018,5	80,7	1,0	19,6	0,4	0,8	1,3	2,7
MC (487 g) portée 2 cobayes	10 1/2	1738,0	84,7	2,8	49,0	0,8	1,4	0,8	1,4

sans doute liés à la sécrétion placentaire d'oestrogènes, mais il est intéressant de remarquer que l'activité arginasique de l'utérus est la plus forte dans la période terminale de la gestation au cours de laquelle la symphyse pubienne s'ouvre sous l'influence de la relaxine.

Conclusions.

1/ - Les doses de progestérone qui, associées à l'oestradiol, ouvrent la symphyse pubienne du Cobaye femelle castré, exercent une action antagoniste sous la forte augmentation de l'activité phosphatasique alcaline de l'utérus provoquée par l'oestradiol seul.

Les 2 hormones agissent par contre synergiquement sur l'activité peptidasique de l'utérus.

2/ - La relaxine est sans action sur les activités phosphatasique alcaline et peptidasique de l'utérus.

3/ - Seul le traitement à l'oestradiol et à la relaxine qui ouvre rapidement la symphyse entraîne des différences entre le comportement des animaux carencés en acide ascorbique et celui des animaux normaux. En effet, dans ce cas, les activités phosphatasique alcaline et peptidasique de l'utérus sont notablement plus élevées chez les scorbutiques que chez les animaux alimentés normalement.

4/ - L'utérus de Cobaye est pratiquement dépourvu d'arginase en dehors de la gestation, mais présente une activité arginasique notable chez les femelles castrées traitées par l'oestradiol. La testostérone et la progestérone sont inefficaces dans les mêmes conditions.

5/ - L'activité arginasique de l'utérus subit une augmentation très importante au cours de la gestation, sans doute sous l'influence de la sécrétion placentaire d'oestrogènes. Ce phénomène paraît présenter une certaine spécificité car les modifications simultanées de l'activité phosphatasique alcaline de l'utérus sont beaucoup moins marquées. Les faits observés suggèrent l'hypothèse que l'arginase participe à des processus métaboliques particuliers dans les organes où son action est susceptible de présenter de très fortes variations sous des influences hormonales (glande mammaire, utérus, rein).

III - P L A C E N T A

Evolution des activités phosphatasique alcaline et arginasique du placenta de Cobaye à différents stades de la gestation

Le placenta n'est pas seulement l'organe de la nutrition et de la respiration foetales, c'est aussi une glande à sécrétion interne. Il produit en effet des oestrogènes, de la progestérone (accessoirement des androgènes, en particulier chez le Cobaye) et de la gonadotrophine chorale. La femelle de Cobaye peut mener sa gestation à terme malgré une castration très précoce. Or, l'évolution de la symphyse pubienne et celle de l'épithélium vaginal demeurent normales chez la femelle pleine castrée (39). Selon A. LIPSCHÜTZ (155) "Il est aussi évident que chez la femelle gestante (Cobaye), la mucification de la muqueuse vaginale peut persister pendant quatre semaines en l'absence d'ovaire. Le jeu antagoniste entre oestrone et progestérone continue comme dans la grossesse normale, le placenta produisant les deux hormones. Cela confirme pleinement les "trouvailles" de COURRIER. L'objection qu'il s'agirait d'une mucification par des quantités subliminales d'oestrone sans intervention de la progestérone n'est pas justifiée". Commentant cette citation, COURRIER (39) poursuit : "il suffit pour en être convaincu de songer qu'une dose kératinisante de folliculine est neutralisée chez la femelle gestante castrée. Tout se passe comme si les deux hormones continuaient à être libérées en l'absence de glande génitale chez le Cobaye gravide. Leurs proportions ne restent pas immuables; l'étude du déciduome, de la symphyse et du vagin apporte des arguments en faveur de la suprématie de la progestérone au début de la grossesse, tandis que la folliculine reprend le dessus à la fin".

Les fonctions du placenta sont donc complexes; c'est pourquoi, après avoir étudié l'influence de la gestation sur les activités phosphatasique alcaline et arginasique de l'utérus de Cobaye, il nous a paru intéressant de suivre les modifications de ces mêmes activités enzymatiques au cours de l'évolution du placenta.

Dès 1945, DEMPSEY et WISLOCKI (50) ont entrepris l'étude de la localisation histologique de la phosphatase alcaline de cet organe dans différentes espèces animales. Pour ces auteurs, la phosphatase alcaline est virtuellement absente dans le placenta jeune, la teneur en enzyme augmente considérablement au cours de la gestation. Cet accroissement de la teneur en enzyme est si caractéristique que WISLOCKI et DEMPSEY (235) l'utilisent comme critère dans la détermination de l'âge du placenta humain. Pour WISLOCKI, DEANE et DEMPSEY (1946 (233)) l'activité phosphatasique de placentas de Cobaye, Souris, Rat et Lapin augmente considérablement jusqu'à la mise-bas.

HARD (96) a fait une étude biochimique et quantitative de la phosphatase alcaline du placenta et des membranes foetales du Cobaye. La valeur la plus forte est obtenue au 55ème jour de la gestation, puis le taux de phosphatase décroît jusqu'au 68ème jour (fin de la gestation).

Pour WAJZER et ZELNICK (228), l'extrait de placenta est capable de phosphoryler le glucose et de convertir le glucose - 6 - phosphatase en fructose - 6 - phosphate. Une phosphatase alcaline qui hydrolyse les esters de l'hexose phosphate est aussi présente dans les extraits. Une phosphoprotéine phosphatase a été étudiée par VOLK et FEINSTEIN (227) dans les placentas de Rat. La teneur en enzyme commence par croître puis diminue entre le 14ème et le 20ème jour après la conception et s'élève à nouveau brusquement juste avant la parturition.

D'autres enzymes ont été signalés dans le placenta, une histaminase (107), une cholinestérase (35, 231), une L-amino peptidase (58), des dipeptidases (225, 226) et une glutaminase dont l'activité décroît à la fin de la grossesse (157).

Nous nous sommes demandé si le placenta renfermait une arginase et si la teneur de l'organe en enzyme variait au cours de la gestation. Nous avons dosé simultanément la phosphatase alcaline et l'arginase de

placentas de Cobayes . Notre étude a porté sur 24 cobayes femelles à différents stades de la gestation, le poids des placentas variant de 100mg à 4g (fin de la gestation). Les résultats de nos expériences sont rassemblés dans le tableau XVII.

Au cours de la gestation, le placenta de Cobaye s'enrichit progressivement en phosphatase alcaline. La teneur moyenne est de 3.45 pour les foetus dont la longueur est inférieure à 8cm, la valeur moyenne est de 5.05 pour les foetus dont la longueur dépasse 8cm, au moment où la symphyse commence à s'ouvrir. Il est important de noter que l'on observe de grandes variations individuelles, si bien que les différences entre ces valeurs moyennes ne sont pas statistiquement significatives. Ces résultats sont en accord avec les observations histochimiques de WISLOCKI et DEMPSEY (50, 233, 235). Par contre, nous ne retrouvons pas la diminution de l'activité phosphatasique, signalée par HARD (96) à l'approche de la mise-bas.

L'examen du tableau XVII met en évidence des modifications de l'activité arginasique, très différentes de celles de la phosphatase alcaline. En effet, la teneur en arginase du placenta est assez faible dans l'ensemble et le taux de l'enzyme diminue sensiblement en fin de gestation. Lorsque la symphyse est fermée (pour des foetus inférieurs à 8cm), la valeur moyenne de l'activité arginasique est de 1.9 (mg arginine hydrolysés par g de tissu frais, après trois heures d'hydrolyse à 37°) et de 1.1 à l'ouverture de la symphyse (pour des foetus dont la longueur dépasse 8cm) (graphique VIII). Les écarts individuels étant faibles, nos résultats indiquent des différences statistiquement significatives entre le début et la fin de la gestation. On pourrait alors se demander si, à l'approche de la mise-bas, l'arginase ne franchirait pas la barrière placentaire. Pour vérifier cette hypothèse, nous nous proposons de poursuivre des recherches sur l'activité arginasique des foetus au cours de leur évolution.

Conclusions.

Au cours de la gestation, le placenta s'enrichit progressivement en phosphatase alcaline. La teneur en arginase, au contraire, diminue sensiblement au moment de l'ouverture de la symphyse, à l'approche de la mise-bas. Le déterminisme hormonal certainement complexe de ces faits demeure encore obscur.

~~~~~



#### IV - REIN

1° - Modifications de l'activité arginasique du rein de Cobayes castrés soumis à l'action de l'oestradiol, de la progestérone, de ces deux hormones associées et de la testostérone.

---

KOCHAKIAN et ses collaborateurs ont poursuivi des recherches sur les effets de la castration et de l'administration d'androgènes sur l'activité arginasique rénale et obtenu des résultats variables selon l'espèce animale étudiée. C'est ainsi que la castration ne modifie pas le poids du rein chez le Hamster, mais augmente la teneur en enzyme de l'organe, le taux de celui-ci redevient normal après traitement aux androgènes. Au contraire, la castration diminue le poids du rein chez la Souris mais ne modifie pas la quantité totale d'arginase. Les stéroïdes qui entraînent une hypertrophie rénale augmentent le pouvoir enzymatique de l'organe.

Seuls, HUMM, KOCHAKIAN et BARTLETT (101) ont entrepris une étude sur le Cobaye. La castration produit une diminution de l'activité arginasique rénale après 60 jours mais non après 120. Aucun des stéroïdes employés n'entraîne de changements aussi importants que ceux observés dans d'autres espèces animales. L'augmentation la plus forte (79 %) est obtenue par la 17-méthyl testostérone, alors que la testostérone est inactive. Une large dose de propionate de testostérone administrée pendant 14 jours n'augmente l'activité arginasique rénale que de 38 p. 100.

KOCHAKIAN et ses collaborateurs ont, en outre, administré des oestrogènes à des souris mâles castrées. La testostérone et les oestrogènes agissent en synergie sur le pouvoir arginasique rénal de la Souris.



Aucune étude n'ayant été poursuivie chez des animaux femelles, nous avons recherché l'influence exercée par l'oestradiol, la progestérone, ces deux hormones associées et la testostérone sur l'activité arginasique rénale de cobayes femelles castrés.

52 femelles adultes castrées depuis 30 jours ont reçu soit 10  $\gamma$  d'oestradiol ou 2mg 5 de progestérone par jour ou simultanément les mêmes quantités de ces deux corps, soit fait l'objet d'une implantation sous-cutanée de testostérone (5 mg environ) et l'activité arginasique des reins a été étudiée au 15<sup>ème</sup> jour du traitement.

Les résultats sont rassemblés dans le tableau XVIII et le graphique VII. L'administration de ces différentes hormones ne modifie pas le poids du rein chez le Cobaye. C'est par contre un fait connu depuis longtemps que les androgènes augmentent de manière importante le poids du rein chez la Souris; cet accroissement est faible chez le Rat. Les oestrogènes sont sans action sur le poids du rein ou produisent quelquefois une légère modification chez la Souris (124). Chez le Rat castré, des doses faibles et continues d'oestradiol augmentent le poids de l'organe; lorsqu'elles sont associées à de la progestérone l'augmentation est encore plus sensible (3).

La progestérone, administrée seule, est sans action sur l'activité enzymatique rénale. Le traitement à l'oestradiol augmente l'activité arginasique d'environ 42 p. 100. La progestérone associée à l'oestradiol ne modifie pas l'action de ce dernier, alors que ces deux hormones agissent synergiquement sur l'activité arginasique de l'utérus. La testostérone modifie l'activité enzymatique rénale mais l'augmentation obtenue est plus faible qu'avec l'oestradiol, elle oscille autour de 25 p. 100; cependant, les différences entre la teneur en enzyme des castrats et celle des animaux traités à la testostérone sont statistiquement significatives. Ces résultats sont en contradiction avec ceux obtenus par HUMM, KOCHAKIAN et BARTLETT chez le Cobaye mâle, ces auteurs signalent en effet que la testostérone n'a aucune action sur l'activité arginasique rénale.

Il est incontestable qu'un contrôle hormonal s'exerce sur l'activité arginasique du rein de Cobaye, comme sur l'activité phosphatasique du même organe.



## TABLEAU XVIII

## VARIATIONS DE L'ACTIVITE ARGINASIQUE DU REIN DE COBAYES

## SOUS L'ACTION DE L'OESTRADIOL, DE LA PROGESTERONE ET DE LA

TESTOSTERONE

| N°                                                           | Poids des<br>2 reins<br>mg | Teneur en<br>eau (%) | Activité<br>arginasique<br>(3h) mg ar-<br>ginine hy-<br>drolysés<br>par g tissu | Activité<br>arginasique<br>(3h) mg ar-<br>ginine hy -<br>drolysés par<br>les 2 reins |
|--------------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------|---------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>Témoins castrés sans traitement</u>                       |                            |                      |                                                                                 |                                                                                      |
| 8-1 (345g)                                                   | 2.680,3                    | 77,1                 | 2,7                                                                             | 7,2                                                                                  |
| 8-2 (460g)                                                   | 3.656,0                    | 76,8                 | 1,8                                                                             | 6,6                                                                                  |
| 8-3 (493g)                                                   | 3.877,5                    | 76,3                 | 2,2                                                                             | 8,5                                                                                  |
| 8-4 (465g)                                                   | 3.546,5                    | 77,0                 | 2,4                                                                             | 8,5                                                                                  |
| 9-23 (480g)                                                  | 3.872,5                    | 69,5                 | 2,9                                                                             | 11,2                                                                                 |
| 9-24 (420g)                                                  | 3.300,5                    | 76,6                 | 1,4                                                                             | 4,6                                                                                  |
| 9-25 (423g)                                                  | 3.332,8                    | 61,1 (?)             | 1,5                                                                             | 5,0                                                                                  |
| 9-34 (475g)                                                  | 3.508,0                    | 77,7                 | 1,9                                                                             | 6,5                                                                                  |
| 9-50 (455g)                                                  | 2.811,0                    | 74,9                 | 2,2                                                                             | 6,3                                                                                  |
| 9-56 (482g)                                                  | 3.039,7                    | 75,7                 | 1,9                                                                             | 5,7                                                                                  |
| 9-84 (464g)                                                  | 3.147,4                    | 74,3                 | 3,1                                                                             | 9,7                                                                                  |
| <u>Moyennes</u>                                              | <u>3.342,9</u>             | <u>74,3</u>          | <u>2,18</u>                                                                     | <u>7,25</u>                                                                          |
| <u>Traitement de la progestérone (2mg5 pendant 14 jours)</u> |                            |                      |                                                                                 |                                                                                      |
| 8-9 (454g)                                                   | 3.322,0                    | 78,4                 | 2,8                                                                             | 9,2                                                                                  |
| 8-10 (421g)                                                  | 3.123,0                    | 78,1                 | 2,8                                                                             | 8,6                                                                                  |
| 8-11 (401g)                                                  | 2.977,5                    | 77,8                 | 2,4                                                                             | 7,3                                                                                  |
| 9-5 (452g)                                                   | 3.622,1                    | 76,8                 | 2,8                                                                             | 10,1                                                                                 |
| 9-7 (531g)                                                   | 3.714,2                    | 73,8                 | 1,1                                                                             | 4,1                                                                                  |
| 9-39 (438g)                                                  | 2.735,5                    | 78,6                 | 1,5                                                                             | 4,1                                                                                  |
| 9-40 (418g)                                                  | 2.588,0                    | 77,9                 | 1,7                                                                             | 4,4                                                                                  |
| 9-66 (482g)                                                  | 3.704,5                    | 78,0                 | 2,5                                                                             | 9,1                                                                                  |
| 9-92 (398g)                                                  | 3.082,5                    | 76,0                 | 1,2                                                                             | 3,5                                                                                  |
| <u>Moyennes</u>                                              | <u>3.302,1</u>             | <u>77,3</u>          | <u>2,09</u>                                                                     | <u>6,7</u>                                                                           |
| <u>Traitement à l'oestradiol (10 Y pendant 14 jours)</u>     |                            |                      |                                                                                 |                                                                                      |
| 8-6 (455g)                                                   | 3.145,6                    | 77,8                 | 5,6                                                                             | 17,5                                                                                 |
| 8-7 (475g)                                                   | 3.795,5                    | 78,6                 | 3,3                                                                             | 12,5                                                                                 |
| 8-8 (438g)                                                   | 3.245,0                    | 77,8                 | 2,2                                                                             | 7,2                                                                                  |
| 9-18 (408g)                                                  | 2.676,0                    | 76,6                 | 3,7                                                                             | 10,1                                                                                 |
| 9-20 (472g)                                                  | 3.240,7                    | 74,3                 | 1,9                                                                             | 6,2                                                                                  |
| 9-21 (538g)                                                  | 3.577,3                    | 76,2                 | 5,3                                                                             | 19,0                                                                                 |
| 9-22 (471g)                                                  | 3.499,0                    | 75,7                 | 2,1                                                                             | 7,3                                                                                  |
| 9-48 (472g)                                                  | 3.419,5                    | 77,5                 | 1,8                                                                             | 6,1                                                                                  |
| 9-54 (348g)                                                  | 2.665,6                    | 79,6                 | 5,5                                                                             | 14,6                                                                                 |
| 9-65 (397g)                                                  | 2.815,5                    | 74,8                 | 6,5                                                                             | 18,2                                                                                 |
| 9-78 (434g)                                                  | 2.953,0                    | 77,6                 | 4,2                                                                             | 12,5                                                                                 |
| 9-85 (446g)                                                  | 3.639,5                    | 78,2                 | 5,5                                                                             | 19,9                                                                                 |
| <u>Moyennes</u>                                              | <u>3.222,6</u>             | <u>77,1</u>          | <u>3,96</u>                                                                     | <u>12,6</u>                                                                          |



T A B L E A U XVIII

VARIATIONS DE L'ACTIVITE ARGINASIQUE DU REIN DE COBAYES

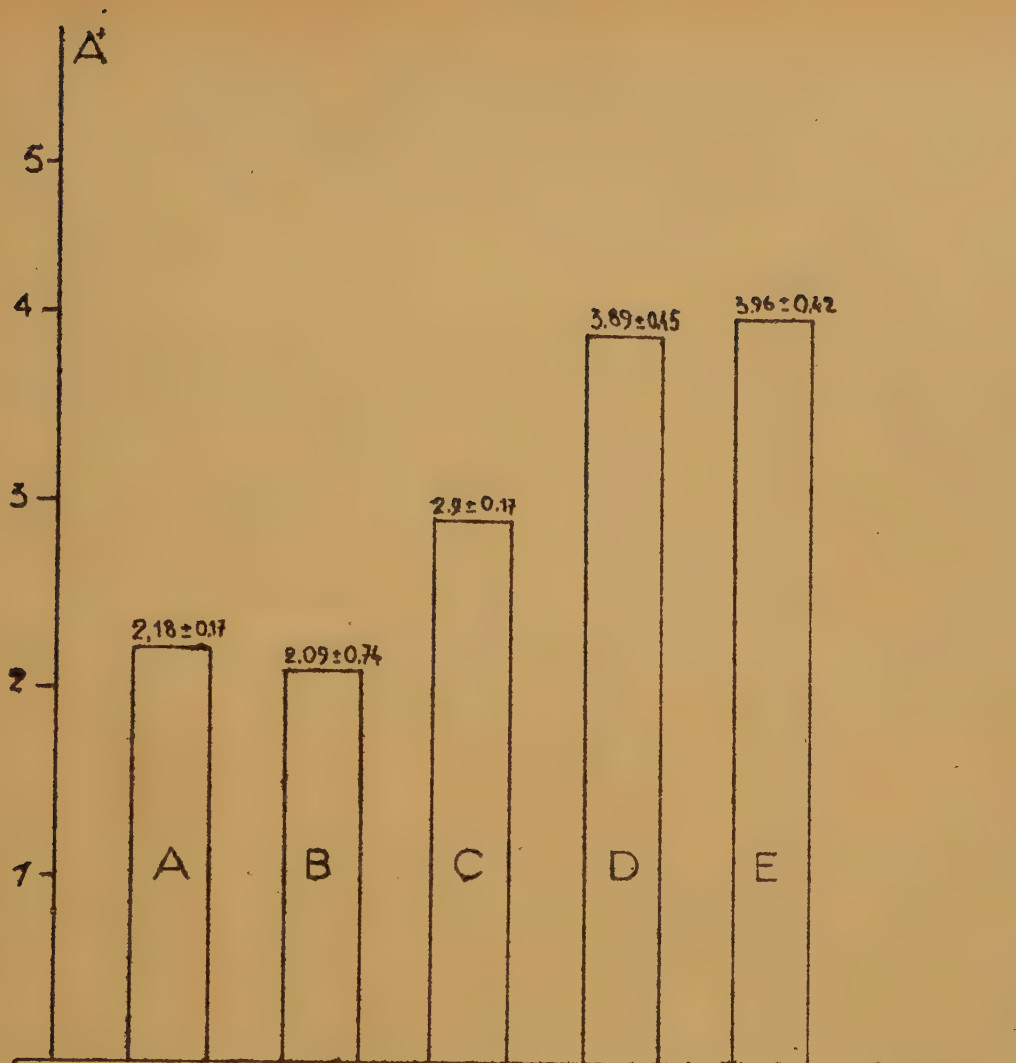
SOUS L'ACTION DE L'OESTRADIOL, DE LA PROGESTERONE ET DE

LA TESTOSTERONE

(suite et fin).

| N°                                                               | Poids des<br>2 reins<br>mg | Teneur en<br>eau ( % ) | Activité<br>arginasique<br>(3h) mg ar-<br>ginine hy-<br>drolysés<br>par g tissu | Activité<br>arginasique<br>(3h)mg ar -<br>ginine hy -<br>drolysés par<br>les 2 reins |
|------------------------------------------------------------------|----------------------------|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>Traitement à l'oestradiol et à la progestérone (14 jours)</u> |                            |                        |                                                                                 |                                                                                      |
| 8-5 (380g)                                                       | 2.850,6                    | 78,5                   | 2,4                                                                             | 6,7                                                                                  |
| 9-12 (452g)                                                      | 2.474,0                    | 75,2                   | 3,0                                                                             | 7,4                                                                                  |
| 9-13 (510g)                                                      | 3.725,5                    | 76,8                   | 3,6                                                                             | 13,4                                                                                 |
| 9-14 (515g)                                                      | 3.641,0                    | 74,7                   | 5,1                                                                             | 18,6                                                                                 |
| 9-16 (512g)                                                      | 3.241,8                    | 75,7                   | 5,5                                                                             | 16,5                                                                                 |
| 9-17 (612g)                                                      | 4.228,0                    | 75,2                   | 6,0                                                                             | 25,4                                                                                 |
| 9-28 (470g)                                                      | 3.471,0                    | 79,2                   | 2,4                                                                             | 8,2                                                                                  |
| 9-46 (434g)                                                      | 2.806,5                    | 76,8                   | 4,2                                                                             | 11,7                                                                                 |
| 9-51 (433g)                                                      | 3.007,0                    | 77,3                   | 3,4                                                                             | 10,2                                                                                 |
| 9-53 (435g)                                                      | 2.779,9                    | 75,7                   | 2,8                                                                             | 7,8                                                                                  |
| 9-58 (434g)                                                      | 3.052,1                    | 77,0                   | 7,2                                                                             | 21,9                                                                                 |
| 9-62 (497g)                                                      | 3.022,8                    | 77,8                   | 3,4                                                                             | 10,8                                                                                 |
| 9-94 (446g)                                                      | 2.968,3                    | 77,6                   | 1,6                                                                             | 4,6                                                                                  |
| <u>Moyennes</u>                                                  | <u>3.174,5</u>             | <u>76,7</u>            | <u>3,89</u>                                                                     | <u>12,5</u>                                                                          |
| <u>Traitement à la testostérone</u>                              |                            |                        |                                                                                 |                                                                                      |
| 8-12 (478g)                                                      | 3.453,4                    | 76,6                   | 3,0                                                                             | 10,4                                                                                 |
| 8-13 (412g)                                                      | 3.050,6                    | 77,2                   | 3,0                                                                             | 9,0                                                                                  |
| 8-14 (486g)                                                      | 3.461,0                    | 78,1                   | 2,9                                                                             | 10,1                                                                                 |
| 9-42 (378g)                                                      | 2.905,0                    | 77,5                   | 3,5                                                                             | 10,2                                                                                 |
| 9-45 (450g)                                                      | 3.311,3                    | 79,0                   | 2,2                                                                             | 7,2                                                                                  |
| 9-53 (480g)                                                      | 3.668,5                    | 78,4                   | 2,9                                                                             | 10,5                                                                                 |
| bis                                                              |                            |                        |                                                                                 |                                                                                      |
| 9-95 (450g)                                                      | 3.571,5                    | 77,6                   | 2,9                                                                             | 10,4                                                                                 |
| <u>Moyennes</u>                                                  | <u>3.345,9</u>             | <u>77,8</u>            | <u>2,9</u>                                                                      | <u>9,7</u>                                                                           |





GRAPHIQUE VII.

ACTIVITE ARGINASIQUE DU REIN DE COBAYE TRAITE A L'OESTRADIOL, A LA PROGESTERONE ET A LA TESTOSTERONE.

A' = activité arginasique ( 3h. ) exprimée en  
mg d'arginine hydrolysés par 1g rein.

A = Témoins castrés sans traitement ( 11 animaux )

B = Traitement a la progestérone ( 9 animaux )

C = Traitement à la testostérone ( 7 animaux )

D = Traitement à l'oestradiol et à  
la progestérone. ( 13 animaux )

E = Traitement à l'oestradiol ( 12 animaux )



En résumé, l'oestradiol ou la testostérone, administrés à des Cobayes femelles adultes castrés augmente l'activité arginasique du rein sans hypertrophier l'organe. La progestérone est inefficace dans les mêmes conditions; associée à l'oestradiol, elle ne modifie pas la réponse obtenue avec l'oestradiol seul. D'autres organes non sexuels (intestin, foie) étudiés par KOCHAKIAN et ses collaborateurs ne subissent aucune modification dans leur teneur en arginase, après administration d'hormones sexuelles. Il y a là, pour le rein, une certaine spécificité d'organe que l'on peut dès maintenant signaler.

2° - Modifications de l'activité arginasique du rein et de la rate de Cobaye au cours de la gestation.

---

Au cours de la gestation, l'utérus de Cobaye s'enrichit progressivement en arginase et l'activité enzymatique est la plus forte dans la période terminale de la gestation. Cette augmentation est due sans doute à l'influence de la sécrétion placentaire d'oestrogènes. En outre, l'administration d'oestrogènes à des Cobayes femelles castrés augmente sensiblement leur activité arginasique rénale. Il y avait donc lieu de suivre les modifications de l'activité arginasique du rein de Cobaye au cours de la gestation.

Notre étude a porté sur 27 cobayes gravides à des temps successifs de la gestation.

Les résultats sont groupés dans les tableaux XIX et XX.

Le rein de Cobaye s'enrichit en arginase dans la période terminale de la gestation, peu avant la mise-bas. Les animaux ayant leur symphyse fermée ou peu disloquée, pour des foetus dont la longueur est inférieure à 8cm, présentent une activité arginasique moyenne de 2.97; cette valeur est sensiblement équivalente aux teneurs en arginase rénale d'animaux non gestants. A partir de l'ouverture de la symphyse, lorsque les foetus atteignent une longueur égale ou supérieure à 8cm, l'activité arginasique



## VARIATIONS DE L'ACTIVITE ARGINASIQUE DU REIN DE COBAYES APRES LA MISE-BAS

| N°                                   | Nbre de jours après la mise - bas | Poids des deux reins (mg) | Teneur en eau (%) | Activité arginasique (3 h) par lgr de rein | Activité arginasique (3 h) des deux reins | Activité arginasique (6 h) par lgr de rein | Activité arginasique (6 h) des deux reins |
|--------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------|-------------------|--------------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------------------|
| MV<br>portée : 1 cobaye<br>(430 g)   | 3                                 | 4770,5                    | 82,0              | 4,4                                        | 21,1                                      | 4,4                                        | 21,1                                      |
| MCO<br>portée : 3 cobayes<br>(565 g) | 4                                 | 3650,5                    | 78,3              | 5,0                                        | 18,1                                      | 6,8                                        | 24,7                                      |
| MD<br>portée : 3 cobayes<br>(697 g)  | 4 1/2                             | 4839,0                    | 78,6              | 5,0                                        | 24,0                                      | 5,9                                        | 28,7                                      |
| ME<br>portée : 2 cobayes<br>(497 g)  | 5 1/2                             | 4108,9                    | 83,6              | 2,6                                        | 10,7                                      | 3,1                                        | 12,8                                      |
| KC<br>portée : 2 cobayes<br>(646 g)  | 7                                 | 4123,7                    | 79,2              | 2,1                                        | 8,8                                       | 3,5                                        | 14,5                                      |
| MB<br>portée : 3 cobayes<br>(692 g)  | 7                                 | 4316,0                    | 78,7              | 1,7                                        | 7,3                                       | 1,7                                        | 7,3                                       |
| MO<br>portée : 2 cobayes<br>(745 g)  | 7 1/2                             | 4310,5                    | 79,0              | 2,5                                        | 10,7                                      | 2,8                                        | 11,9                                      |
| MMP<br>portée : 1 cobaye<br>(664 g)  | 10                                | 4374,5                    | 76,9              | 2,1                                        | 9,3                                       | 3,3                                        | 14,3                                      |
| MC<br>portée : 2 cobayes<br>(487 g)  | 10 1/2                            | 3714,0                    | 80,6              | 2,5                                        | 9,3                                       | 3,5                                        | 13,0                                      |



rénale augmente sensiblement. La valeur moyenne est alors de 4.83. Les différences entre ces deux valeurs moyennes sont statistiquement significatives. Peu avant la mise-bas, le pouvoir arginasique du rein devient important, bien que celui-ci n'atteigne pas les valeurs considérables obtenues dans l'utérus dans les mêmes conditions (graphique VIII).

La teneur en enzyme augmente progressivement dans l'utérus au cours de la gestation alors que, dans le rein, cette élévation ne se produit qu'en fin de celle-ci. Ce fait corrobore nos résultats précédents. Nous avons vu, en effet, que la progestérone est sans action sur l'activité arginasique rénale et, qu'associée à l'oestradiol, elle ne modifie pas l'action de celui-ci. C'est seulement lorsque la sécrétion d'oestrogènes devient très importante, c'est-à-dire à la fin de la gestation, que la teneur en arginase rénale s'élève. Au contraire, dans l'utérus, l'activité arginasique apparaît, puis augmente, dès le début du même processus; ceci s'explique par le fait, signalé plus haut, que l'oestradiol et la progestérone agissent synergiquement sur l'activité arginasique de l'utérus.

Dans le cas du rein comme dans celui de l'utérus, l'activité arginasique est la plus forte dans la phase terminale de la gestation, au cours de laquelle la symphyse s'ouvre sous l'influence de la relaxine.

Nous avons indiqué précédemment que les hormones sexuelles semblent agir électivement sur l'activité arginasique de certains organes. C'est ainsi que le foie et l'intestin d'animaux traités aux hormones sexuelles ne subissent aucune modification de leur activité arginasique.

Nous nous sommes demandé si la rate, dont on a indiqué d'importantes modifications histologiques au cours de la gestation (197) réagirait de la même manière que l'utérus et le rein.

Nous avons dosé l'activité arginasique de la rate de 14 cobayes gravides à plusieurs stades de la gestation.

Nos résultats sont groupés dans le tableau XXI.

L'activité arginasique de la rate de Cobaye ne subit aucune modification notable au cours de la gestation. Les hormones sexuelles, et en particulier les oestrogènes, agissent donc spécifiquement sur l'activité arginasique du rein puisqu'elles ne modifient pas la teneur en enzyme



d'autres tissus non sexuels tels que la rate, l'intestin, le foie. Ces résultats sont à rapprocher de ceux de TISSIERES (223) sur l'influence exercée par la testostérone et l'oestradiol sur les phosphatases du rein chez le Rat. Aucune modification de la teneur en phosphatases de la rate, du foie et de l'intestin ne se manifestait alors, tandis que les phosphatases acide et alcaline du rein subissent des variations notables.

### 3° - Hypertrophie rénale compensatrice et activité arginasique.

---

L'hypertrophie rénale compensatrice a été décrite dans sa phase tardive par de nombreux auteurs et dans sa phase précoce par HALPERN et COURNOT (94). Pour ces derniers, l'hypertrophie rénale compensatrice peut être observée très précocement dès le lendemain de la néphrectomie unilatérale. Les dosages d'N total et N nucléique des reins prélevés ont montré qu'il s'agissait, déjà à ce stade, d'une augmentation pondérale véritablement tissulaire, protoplasmique, et non pas d'une réaction vasculaire et conjonctive.

Nous nous sommes demandé si, au cours de l'hypertrophie rénale compensatrice, l'activité enzymatique de l'organe subirait d'importantes modifications.

Huit cobayes normaux ont subi une néphrectomie unilatérale. Le rein prélevé a été soigneusement débarrassé de la graisse péri-rénale et de sa capsule. L'activité arginasique a été dosée sur ce rein. Trois mois après la néphrectomie, le rein restant a été prélevé dans les mêmes conditions et l'activité arginasique a été déterminée, chaque animal étant ainsi son propre témoin (tableau XXII).

Le poids du rein a sensiblement doublé au cours de l'hypertrophie compensatrice, alors que l'humidité du rein hypertrophié n'est que très légèrement modifiée (de 74, 3 p. 100, elle passe à 77, 3 p. 100).

La quantité totale d'arginase contenue dans le rein hypertrophié est légèrement plus élevée que celle du rein prélevé au cours de l'opération (moyenne 5,6 contre 4,55); mais la teneur en arginase par gramme de tissu frais est statistiquement plus faible dans le premier cas que dans le second (moyenne 2,2 contre 3,6).



Il est donc peu probable que l'arginase rénale joue directement un rôle dans l'anabolisme des protéines; s'il en était ainsi, l'activité enzymatique de l'organe en état d'hypertrophie compensatrice aurait été considérablement augmentée, puisque ce phénomène correspond à une augmentation pondérale véritablement tissulaire.

Dans une deuxième expérience, nous avons recherché si l'oestradiol et la progestérone exercent une action sur l'hypertrophie rénale compensatrice

Les androgènes augmentent le poids des reins, surtout lorsque l'un de ceux-ci est en état d'hypertrophie compensatrice (95, 144, 150, 159). Nous nous sommes demandé si l'oestradiol et la progestérone agiraient de la même manière et si ces deux hormones associées modifieraient la teneur en arginase du rein hypertrophié.

Six cobayes femelles ont subi une néphrectomie unilatérale. Le rein prélevé a été pesé et son activité arginasique a été déterminée. Trois mois et demi après la néphrectomie, les animaux ont reçu pendant 12 jours, simultanément, 10  $\gamma$  d'oestradiol et 2mg5de progestérone par jour; au 13ème jour, le rein restant a été prélevé dans les mêmes conditions.

Les résultats sont rassemblés dans le tableau XXII.

Les injections d'oestradiol et de progestérone n'ont pas accru l'hypertrophie rénale compensatrice.

Dans ce cas, le poids du rein a augmenté de 70 p. 100 alors que le poids de l'animal n'a subi que 10 p. 100 d'augmentation (dans l'expérience précédente, le poids du rein s'était élevé de 100 p. 100 alors que le poids corporel avait subi 40 p. 100 d'augmentation).

Dans cette deuxième expérience, l'activité arginasique totale du rein hypertrophié est deux fois plus élevée que celle du rein prélevé à la néphrectomie. La teneur en enzyme par g de tissu frais est la même au début et à la fin de l'expérience. Nous avons vu, dans notre première expérience, que cette dernière diminuait sensiblement au cours de l'hypertrophie compensatrice; après injections d'oestradiol et de progestérone, on ne retrouve plus cette baisse de la teneur en enzyme par g de tissu frais.



Nous avons vu précédemment que la progestérone ne modifie pas l'activité arginasique rénale. Il s'agit donc, dans cette expérience, de l'action directe de l'oestradiol sur l'activité arginasique du rein en état d'hypertrophie compensatrice. Cette expérience nous permet à nouveau de mettre en évidence qu'un contrôle hormonal s'exerce sur la teneur en enzyme d'un tissu, elle traduit en outre l'indépendance de ce contrôle et de la croissance tissulaire.

#### Conclusions.-

Il semble peu probable que l'arginase participe directement au mécanisme de synthèse des protéines, mais il paraît incontestable qu'il existe une action des oestrogènes sur l'activité arginasique rénale, que cet organe soit dans des conditions normales ou en état d'hypertrophie compensatrice. L'augmentation de la teneur en enzyme dans la période terminale de la gestation est sans doute due à l'influence de la sécrétion placentaire d'oestrogènes.

La progestérone est sans action sur l'activité enzymatique de l'organe. La testostérone augmente l'arginase du rein alors qu'elle n'agit pas sur la même activité enzymatique de l'utérus.

-----



## CONCLUSIONS

Diverses hormones sont susceptibles de modifier la teneur en enzymes de certains organes et le but de notre travail était de chercher à mettre en évidence dans ce domaine des réponses spécifiques soit d'un tissu, soit d'une hormone . On pouvait en effet espérer coordonner ainsi des observations histophysiologiques et le mécanisme biochimique de certaines actions hormonales.

Par ailleurs, l'oestradiol et la progestérone peuvent ne pas agir indépendamment l'un de l'autre dans l'organisme; ils sont, en effet, antagonistes dans certains cas et manifestent dans d'autres une synergie. COURRIER a signalé à plusieurs reprises que les rapports fonctionnels de ces deux hormones ovariennes dépendent étroitement des récepteurs. Ces deux hormones agissent synergiquement pour permettre l'ouverture de la symphyse alors qu'elles exercent une action antagoniste sur l'utérus. Il y avait un intérêt particulier à déceler des synergies ou des antagonismes de ce type dans le domaine des activités enzymatiques des récepteurs.

Les données expérimentales recueillies sont encore insuffisantes pour permettre d'étudier ces problèmes sur un plan général; elles ont conduit néanmoins à des conclusions que l'on peut examiner dans leur ensemble, après les avoir formulées en détail à la fin de chaque chapitre.

Nos recherches sur la symphyse soulignent la diversité des réponses du ligament pubien de différents animaux à une même stimulation hormonale. On pouvait envisager que ces variations soient dues à l'existence de réserves plus ou moins abondantes en vitamine C, mais les réponses des animaux supplémentés en cette vitamine et celle des animaux carencés sont tout aussi diverses, en sorte que leur déterminisme demeure imprécis.



Néanmoins l'activité phosphatasique alcaline du ligament pubien présente un certain degré de proportionnalité par unité de poids, avec le degré de relâchement de la symphyse dans diverses conditions expérimentales. Ce fait peut traduire la participation de l'enzyme à des processus de synthèse des protéines fibreuses; l'activité peptidasique du ligament ne présente qu'une augmentation irrégulière et assez faible dans les mêmes conditions.

Le scorbut n'empêche pas l'ouverture de la symphyse chez les cobayes femelles castrés traités par la relaxine ou par des injections d'oestradiol ou de progestérone. On peut admettre que les animaux scorbutiques réagissent normalement à la relaxine, mais qu'ils répondent à celle-ci avec des moyens réduits en raison à la fois de la faible prolifération du conjonctif pubien et de la résorption de celui-ci.

En définitive, l'action de la relaxine ne se traduit par aucune modification importante de l'activité des enzymes symphysaires étudiés.

Les résultats obtenus sur l'utérus nous paraissent d'un plus grand intérêt.

Les doses de progestérone qui, associées à l'oestradiol, déterminent l'ouverture de la symphyse pubienne du Cobaye castré, exercent une action antagoniste sur la forte augmentation de l'activité phosphatasique alcaline de l'utérus provoquée par l'oestradiol seul. Les deux hormones agissent, par contre, synergiquement sur l'activité peptidasique du même organe.

L'utérus de Cobaye est pratiquement dépourvu d'arginase en dehors de la gestation, mais présente une activité notable chez les femelles castrées traitées par l'oestradiol. La testostérone et la progestérone sont inefficaces dans les mêmes conditions. Au cours de la gestation, l'utérus de Cobaye s'enrichit progressivement en arginase; peu avant la mise-bas, le pouvoir argininolytique de l'utérus devient très important et dépasse même celui du rein. L'évolution de cette activité n'est pas identique à celle de l'activité phosphatasique alcaline, dont les variations simultanées sont faibles. Après la mise-bas, l'arginase diminue très rapidement et devient minime en dix jours. La dissociation de l'évolution des deux enzymes est donc manifeste, et la réponse de l'activité arginasique apparaît comme sélective vis-à-vis de facteurs liés à la gestation.



Au cours de celle-ci, le placenta s'enrichit progressivement en phosphatase alcaline, tandis que l'activité arginasique, faible, diminue sensiblement en fin de gestation; ce dernier fait pourrait tenir, soit à la diffusion de l'arginase, soit à la diminution du rôle fonctionnel de l'organe aux approches de la mise-bas.

L'oestradiol ou la testostérone administré à des cobayes femelles castrés augmente l'activité arginasique du rein sans provoquer l'hyper-trophie de l'organe. La progestérone est inefficace; associée à l'oestradiol, elle ne modifie pas la réponse obtenue avec celui-ci. Enfin, le rein s'enrichit en arginase dans la période terminale de la gestation, sans doute en raison de la sécrétion placentaire d'oestrogènes, alors que la rate ne subit aucune modification de cette activité enzymatique.

Ces faits méritent d'être coordonnés de manière à faire ressortir la sélectivité de certaines des manifestations qu'ils traduisent. L'action de certaines hormones est significative dans ce domaine à deux égards : dans la stimulation d'une activité enzymatique et dans ses synergies ou ses antagonismes.

Dans le premier ordre de processus, l'oestradiol stimule l'arginase rénale sur laquelle la progestérone est inefficace. L'antagonisme des mêmes hormones se manifeste à l'égard de la phosphatase alcaline de l'utérus, alors qu'elles sont en synergie vis-à-vis de l'activité peptidasique de celui-ci et, à un degré moindre, à l'égard de son activité arginasique. Néanmoins, dans la plupart des cas, la sélectivité des réponses se manifeste plus dans leur intensité que dans leur nature. Par exemple, la gestation provoque une énorme augmentation du pouvoir argininolytique de l'utérus, et n'active que plus modérément la phosphatase alcaline de cet organe. Par ailleurs, les réponses obtenues traduisent une certaine sélectivité d'organe (graphique VIII). L'augmentation de l'activité arginasique au cours de la grossesse, considérable dans l'utérus, importante dans le rein, est nulle dans la rate; elle est, en outre, beaucoup plus précoce dans l'utérus. On peut donc considérer qu'elle présente dans celui-ci un caractère plus spécifique, au même titre que dans la glande mammaire au cours de la lactation.



La signification biochimique des modifications des activités phosphatasique et peptidasique est difficile à dégager, car elles sont relativement uniformes et parfois peu importantes, ce qui cadre avec la participation de ces enzymes à de multiples processus. En revanche, l'importance des modifications du pouvoir arginasique mises en évidence et leur sélectivité relative suscitent nécessairement une brève discussion.

On attribue chez les mammifères un rôle unique à l'arginase, celui de participer à l'uréogénèse selon le schéma du cycle de celui-ci proposé par KREBS et HENSELEIT (hydrolyse de l'arginine en ornithine et urée et régénération de la première par l'intermédiaire de la citrulline). Il ne saurait en être ainsi dans l'utérus au cours de la gestation ni, sans doute, dans la glande mammaire en activité et peut-être même dans le rein des animaux ayant reçu des oestrogènes ou des androgènes.

De même, l'hypothèse formulée antérieurement, du rôle actif que jouerait cet enzyme dans les synthèses protéiques, n'est pas en accord avec le fait que son activité ne subit pas d'augmentation au cours de l'hypertrophie rénale compensatrice; elle ne saurait expliquer l'augmentation du pouvoir argininolytique du rein normal ou hypertrophié chez l'animal traité à l'oestradiol. L'hypothèse d'une détoxication de l'ammoniac libéré au cours de l'oxydation des acides aminés (88) est également peu satisfaisante, en ce sens qu'une stimulation parallèle de ce processus n'a pas été mise en évidence. Il n'est pas impossible que le rôle important de l'activité arginasique ne doive être attribué à la formation d'ornithine, dont la fonction métabolique, en dehors de l'uréogénèse, serait mal définie, comme l'ont depuis longtemps envisagé EDLBACHER et KOCHAKIAN. De toute manière, l'importante stimulation de l'activité arginasique de certains tissus sous l'action de processus contrôlés par des hormones pose avec acuité le problème du rôle de l'arginase en dehors de l'uréogénèse. On peut espérer que l'étude du métabolisme des organes dans lesquels elle se manifeste permettra de préciser ce rôle et de le relier à des types métaboliques propres à chaque tissu.

=====



B I B L I O G R A P H I E

1. ABRAMOWITZ A.A., MONEY W.L., ZARROW M.X., TALMAGE R.V., KLEINHOLZ L.H.  
et HISAW F.L. - Endocrinology, 1944, 34, 103.
2. ARZAC J.P. et BLANCHET E. - J. Clin. Endocrinol., 1948, 8, 315.
3. ASCHKENASY-LEIU P. - Arch. sci. physiol., 1953, 7, à paraître.
4. ATKINSON W.B. - Anat. Record, 1948, 100, 731 (abstract).
5. ATKINSON W.B. et ELFTMAN H. - Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1946, 62,  
148.
6. ATKINSON W.B. et ELFTMAN H. - Endocrinology, 1947, 40, 30.
7. ATKINSON W.B. et ENGLE E.T. - Endocrinology, 1947, 40, 327.
8. ATKINSON W.B. et HOOKER C.W. - Anat. Record, 1945, 93, 75.
9. AUGUSTINSSON K.B. - Acta Physiol. Scand., 1948, 15 Suppl., 52.
10. BACH S.J. et LASNITZKI I. - Biochem. J., 1946, 40, 48.
11. BACH S.J. et LASNITZKI I. - Enzymologia, 1947, 12, 198.
12. BALDWIN E. - Biol., Rev., 1935, 11, 247.
13. BARNES A.C. et EPPERSON J.W. - Am. J. Obstet. Gynecol., 1952, 63, 326.
14. BARRON E.S.G. - Advances in Enzymol., 1943, 3, 149.
15. BASSETT D.L. - Anat. Record, 1948, 100, 99.
16. BASSETT D.L. - Anat. Record, 1948, 100, 131.
17. BASSETT D.L. - Anat. Record, 1949, 103, 597.
18. BERN H.A. - Anat. Record, 1949, 104, 361.
19. BERN H.A. - Endocrinology, 1951, 48, 25.
20. BERN H.A. et LEVY R.S. - Am. J. Anat., 1952, 90, 131.
21. BERNARD R.M. et ODELL A.D. - J. Lab. Clin. Med., 1950, 35, 940.
22. BEVERIDGE J.M.R. et LUCAS C.C. - Science, 1941, 93, 356.



23. BIESELE J.J. et BIESELE M.M. - Cancer Research, 1944, 4, 751.
24. BIRKHÄUSER H. - Verhandl. Ver. schweiz. Physiol., 1941; 18, 19.
25. BIRKHÄUSER H. et ZELLER E.A. - Helv. Chim. Acta, 1940, 23, 1460.
26. BOUCHILLOUX S. et MENAGER J. - Compt. rend. soc. biol., 1952, 146, 223.
27. BOURNE G.H. - Quart. J. Exp. Physiol., 1943, 32, 1.
28. BOURNE G.H. - Lancet, 1944, 1, 688.
29. BRADFIELD J.R.G. - Exp. Cell. Research, 1949, suppl. 1, 338.
30. BRADFIELD J.R.G. - Quart. J. Microscop. Sci., 1951, 92, 87.
31. CLEMENTI A. - Atti accad. naz. Lincei, 1914, 23, 612.
32. CLEMENTI A. - Atti accad. naz. Lincei, 1914, 27, 299.
33. COHEN S.L. - Ann. N.Y. Acad. Sci., 1951, 54 (article 4) 558.
34. COHEN S.L. et HUSEBY R.A. - Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1951, 76, 304.
35. CONFALONIERI C. et BOMBELLI R. - Riv. ital. ginecol., 1951, 34, 446.
36. COURRIER R. - Ann. Endocrinol., 1939-1940, 1, 533.
37. COURRIER R. - Bull. acad. méd. (Paris), 1941, 125, 230.
38. COURRIER R. - Ann. endocrinol., 1941, 2, 124.
39. COURRIER R. - Endocrinologie de la gestation, 1945, Masson, Paris.
40. COURRIER R. - Vitamins and Hormones, 1950, 8, 179.
41. COURRIER R. et MAROIS M. - Compt. rend. soc. biol., 1947, 141, 1202.
42. DANIELLI J.F. - J. Exp. Biol., 1946, 22, 110.
43. DANIELLI J.F., FELL H.B. et KODICEK E. - Brit. J. Exp. Pathol., 1945, 26, 367.
44. DANIELLI J.F., FELL H.B. et KODICEK E. - Proc. Nutrition Soc., 1946, 4, 197.
45. DANIELSON I.S. - J. Biol. Chem., 1933, 101, 505.
46. DAVIS J.S., MEYER R.K. et MC SHAN W.H. - Endocrinology, 1949, 44, 1.
47. DEMPSEY E.W. - Recent Progr. Hormone Research, 1948, 3, 127.
48. DEMPSEY E.W., BUNTING H. et WISLOCKI G.B. - Am. J. Anat., 1947, 81, 309.
49. DEMPSEY E.W., GREEP R.O. et DEANE H.W. - Endocrinology, 1949, 44, 88.
50. DEMPSEY E.W. et WISLOCKI G.B. - Am. J. Anat., 1945, 76, 277.
51. DJABRI A. - Z. Vitaminforsch., 1940, 10, 210.
52. EDLBACHER S. et MERTZ H.K. - Z. physiol. Chem., 1934, 171, 252.



53. EDLBACHER S. et RÖTHLER H. - Z. physiol. Chem., 1925, 148, 264.
54. ERWAY W.F., MEYER R.K. et MC SHAN W.H. - Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1947, 66, 291.
55. EVERETT J.W. - Endocrinology, 1947, 41, 364.
56. EVERETT J.W. et SAWYER C.H. - Endocrinology, 1946, 39, 323.
57. FELL H.B. et DANIELLI J.F. - Brit. J. Exp. Pathol., 1943, 24, 196.
58. FIDANZA A. et BONOMOLO A. - Boll. soc. ital. biol. sper., 1949, 25, 1028.
59. FISH E.W. et HARRIS L.J. - Trans. Roy. Soc. (London), 1934, série B, 223, 489.
60. FISHMAN W.H. - J. Biol. Chem., 1940, 136, 229.
61. FISHMAN W.H. - Science, 1947, 105, 646.
62. FISHMAN W.H. - J. Biol. Chem., 1947, 169, 7.
63. FISHMAN W.H. - Enzymes, 1950, 1 (Pt 1), 635.
64. FISHMAN W.H. - Vitamins and Hormones, 1951, 9, 213.
65. FISHMAN W.H., - Ciba Colloq. Endocrinol., 1952, 1, 279.
66. FISHMAN W.H. et ANLYAN A.J. - Science, 1947, 106, 66.
67. FISHMAN W.H. et ANLYAN A.J. - J. Biol. Chem., 1947, 169, 449.
68. FISHMAN W.H., ANLYAN A.J. et GORDON E. - Cancer Research, 1947, 7, 808.
69. FISHMAN W.H. et FISHMAN L.W. - J. Biol. Chem., 1944, 152, 487.
70. FISHMAN W.H., HOMBURGER F., KASDON S.C. et BONNER C.D. - Cancer Research, 1951, 11, 248.
71. FISHMAN W.H., KASDON S.C. et HOMBURGER F. - J. Am. Med. Assoc., 1950, 143, 350.
72. FISHMAN W.H., ODELL L.D., GILL G.E. et CHRISTENSEN R.A. - Am. J. Obstet. Gynecol., 1950, 59, 414.
73. FOLLEY S.J. et GREENBAUM A.L. - Biochem. J., 1946, 40, 46.
74. FOLLEY S.J. et GREENBAUM A.L. - Biochem. J., 1947, 41, 260.
75. FOLLEY S.J. et GREENBAUM A.L. - Biochem. J., 1948, 43, 581.
76. FOLLEY S.J. et WATSON S.C. - Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1951, 78, 473.
77. FRAENKEL - CONRAT H., SIMPSON M.E. et EVANS H.M. - Am. J. Physiol., 1943, 138, 439.
78. FRAENKEL - CONRAT H., SIMPSON M.E. et EVANS H.M. - J. Biol., Chem., 1943, 147, 99.
79. FUCHS B. - Z. Physiol. Chem. 1931, 114, 101.
80. FUENZALIDA F. - Endocrinology, 1949, 45, 231.
81. FUGO N.W. - Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1943, 54, 200.



82. FUJIWARA H. - Z. physiol. Chem., 1929, 185, 1.
83. GOLD N.I. et GOULD B.S. - Arch. Biochem. Biophys., 1951, 33, 155.
84. GOMORI G. - J. Cellular and Comp. Physiol., 1941, 17, 71.
85. GORDAN G.S., BENTINCK R.C. et EISENBERG E. - Ann. N.Y. Acad. Sci., 1951, 54 (article 4), 575.
86. GOULD B.S. et GOLD N.I. - Arch. Pathol., 1951, 52, 413.
87. GOULD B.S., SCHWACHMAN H. et LENNEY J.F. - J. Biol. Chem. 1943, 151, 439.
88. GREENBAUM A.L., - Ciba Colloq. Endocrinol., 1952, 1, 299.
89. GREENSTEIN J.P. - J. Natl. Cancer Inst. 1943, 3, 419.
90. GREENSTEIN J.P., JENRETTE W.V., MIDER G.B. et WHITE J. - J. Natl. Cancer Inst., 1941, 1, 687.
91. GUNTER J.M. - Nature, 1946, 157, 369.
92. GUTMAN A.B. et GUTMAN E.B. - Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1939, 41, 277.
93. HALL J.E. - Am. J. Obstet. Gynecol., 1950, 60, 212.
94. HALPERN B.N., COURNOT L. - Compt. rend. soc. biol., 1951, 145, 1075.
95. HALPERN B.N., COURNOT L. et CAMU J. - Compt. rend. soc. biol., 1951, 145, 1080.
96. HARD W.L. - Am. J. Anat., 1946, 78, 47.
97. HARRIS R.S. et COHEN S.L. - Endocrinology, 1951, 48, 264.
98. HISAW F.L. - Physiol. Zoöl., 1929, 2, 59.
99. HISAW F.L. - Anat. Record, 1942, 84, 457.
100. HUGGINS C. et MOULTON S.H. - J. Exp. Med., 1948, 88, 169.
101. HUMM J.H., KOCHAKIAN C.D. et BARTLETT M.N. - Am. J. Physiol., 1948, 155, 251.
102. JEENER R. - Nature, 1947, 159, 578.
103. JEENER R. - Biochim. et Biophys. Acta, 1948, 2, 439.
104. JENEY A.V. et KORPASSY - Zentr. chirurgie, 1934, 49, 2836.
105. KABAT E.A. et FURTH J. - Am. J. Pathol., 1941, 17, 303.
106. KAMELL S.A. et ATKINSON W.B. - Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1948, 68, 537.
107. KAPELLER ADLER R. - Biochem. J., 1952, 51, 610.
108. KAR AMYA B. - Proc. Natl. Inst. Sci. India, 1950, 16, 43.
109. KAR AMYA B. - Proc. Natl. Inst. Sci. India, 1950, 16, 177.



110. KAR AMYA B. - Proc. Natl. Inst. Sci. India, 1951, 17, 287.
111. KERR L.M.H., CAMPBELL J.G. et LEVY G.A. - Biochem. J., 1949, 44, 487.
112. KERR L.M.H., CAMPBELL J.G. et LEVY G.A. - Biochem. J., 1950, 46, 278.
113. KERR L.M.H., et LEVY G.A. - Nature, 1947, 160, 463.
114. KOCHAKIAN C.D. - Endocrinology, 1941, 28, 478.
115. KOCHAKIAN C.D. - Conf. on Metabolic Aspects Convalescence, Trans., 1943, 5, 134.
116. KOCHAKIAN C.D. - Am. J. Physiol., 1944, 142, 315.
117. KOCHAKIAN C.D. - J. Biol. Chem., 1944, 155, 579.
118. KOCHAKIAN C.D. - Am. J. Physiol., 1945, 145, 118.
119. KOCHAKIAN C.D. - J. Biol. Chem., 1945, 161, 115.
120. KOCHAKIAN C.D. - Conf. on Metabolic Aspects Convalescence, Trans., 1946, 13, 65.
121. KOCHAKIAN C.D. - Conf. on Metabolic Aspects Convalescence, Trans., 1946, 13, 69.
122. KOCHAKIAN C.D. - Vitamins and Hormones, 1946, 4; 255.
123. KOCHAKIAN C.D. - Conf. on Metabolic Aspects Convalescence, Trans., 1947, 16, 79.
124. KOCHAKIAN C.D. - Am. J. Physiol., 1947, 151, 126.
125. KOCHAKIAN C.D. - Recent Progr. Hormone Research, 1947, 1, 177.
126. KOCHAKIAN C.D. - Am. J. Physiol., 1948, 152; 257.
127. KOCHAKIAN C.D. - Am. J. Physiol., 1950, 160, 53.
128. KOCHAKIAN C.D. - Ann. N.Y. Acad. Sci., 1951, 54 (article 4), 534.
129. KOCHAKIAN C.D. et BARTLETT M.N. - J. Biol. Chem., 1948, 176, 243.
130. KOCHAKIAN C.D., BARTLETT M.N. et GONGORA J. - Am. J. Physiol., 1948, 153, 210.
131. KOCHAKIAN C.D. et CLARCK L.C. - J. Biol. Chem., 1942, 143, 795.
132. KOCHAKIAN C.D. et FLICK R.H. - Conf. on Metabolic Aspects Convalescence, Trans., 1943, 5, 136.
133. KOCHAKIAN C.D. et FOX R.P. - J. Biol. Chem., 1944, 153, 669.
134. KOCHAKIAN C.D., GARBER E.E. et BARTLETT M.N. - Am. J. Physiol., 1948, 155, 265.
135. KOCHAKIAN C.D., HUMM J.H. et BARTLETT M.N. - Am. J. Physiol., 1948, 155, 242.
136. KOCHAKIAN C.D. et ROBERTSON E. - Arch. Biochem., 1950, 29, 114.
137. KOCHAKIAN C.D. et ROBERTSON E. - J. Biol. Chem., 1951, 190, 481.



138. KOCHAKIAN C.D., ROBERTSON E., BARTLETT M.N.- Am. J. Physiol., 1950, 163, 332.
139. KOCHAKIAN C.D. et STEITNER C.E.- Am. J. Physiol., 1948, 155, 262.
140. KOCHAKIAN C.D. et VAIL V.N.- J. Biol. Chem., 1944, 156, 779.
141. KOCHAKIAN C.D. et VAIL V.N.- J. Biol. Chem., 1947, 169, 1.
142. KOCHAKIAN C.D., WRIGHT P.M. et ROBERTSON E.- Cf. Kochakian C.D., Ciba, Colloq. Endocrinol., 1952, 1, 294.
143. KOCHAKIAN C.D., WRIGHT P.M. et ROBERTSON E.- Arch. Biochem. Biophys., 1952, 36, 221.
144. KORENCHEWSKY V. et ROSS A.- Brit. Med. J., 1940, 1, 645.
145. KRATINOV A.G., POLYAKOVA A.M., TORBINA E.A. et SHKRINA A.T.- Byull. Eksptl. Biol. Med., 1946, 22, 59.
146. KREBS H.A. - Ann. Rev. Biochem., 1936, 5, 247.
147. KREBS H.A. et HENSELEIT K.- Z. physiol. Chem., 1932, 210, 33.
148. LANGEMANN H. - Helv. Physiol. et Pharmacol. Acta, 1944, 2 C 17, Cf. Helv. Chim. Acta, 1942, 25, 464.
149. LAQUEUR G.L. et KOETS P.- Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1945, 60, 239.
150. LATTIMER J.K. - J. Urol., 1942, 48, 778.
151. LEONARD S.L. et KNOTIL E.- Endocrinology, 1950, 47, 331.
152. LEVINE M.G. et HOYT R.E.- Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1949, 70, 50.
153. LEVVY G.A., KERR L.M.H. et CAMPBELL J.G.- Biochem. J., 1948, 42, 462.
154. LIGHTBODY H.D. - J. Biol. Chem., 1938, 124, 169.
155. LIPSCHÜTZ A. - Bull. mém., Section Endocrinol. Soc. Roumaine 3ème année, 1937, 249.
156. LUNDSGAARD E. - Biochem. Z., 1933, 264, 221.
157. IUSCHINSKY H.L. - Arch. Biochem. Biophys., 1951, 31, 132.
158. MC DONALD D.F. et ODELL L.D.- J. Clin. Endocrinol., 1947, 7, 535.
159. MAC KAY E.M. - Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1940, 45, 216.
160. MC SHAN W.H. et MEYER R.K.- Arch. Biochem., 1946, 9, 165.
161. MC SHAN W.H., MEYER R.K. et ERWAY W.F.- Arch. Biochem., 1947, 15, 99.
162. MC SHAN W.H., ERWAY W.F. et MEYER R.K. - Arch. Biochem., 1948, 16, 379.
163. MANDERSCHIED H. - Biochem. Z., 1933, 263, 245.
164. MANN T. - Biochem. J., 1946, 40, 481.
165. MANN T. et LUTWAK-MANN C.- Biochem. J., 1951, 48, 16.
166. MANN T. et LUTWAK-MANN C.- Physiol. Rev., 1951, 31, 27.
167. MARCHANT J. - J. Anat., 1949, 83, 227.
168. MARDER S.N. et MONEY W.L.- Endocrinology, 1944, 34, 115.
169. MAROIS M. - Compt. rend. Assoc. Anatomistes, 1949, 58, 467.



170. MAROIS M. - Compt. rend. soc. biol., 1948, 142, 1407.
171. MAROIS M., NATAF B. et MAROIS P.- Ann. endocrinol., 1950, 11, 482.
172. MARSILI G. - Sperimentale, 1951, 101, 151.
173. MARTIN-POGGI R. - Thèse Pharmacie, Marseille, 1941 (Declume).
174. MAZOUÉ H. - Arch. Anat. microscop., 1937, 33, 129.
175. MAZOUÉ H. - Compt. rend. soc. biol., 1937, 126, 991.
176. MAZOUÉ H. et RANDOIN L.- Compt. rend. soc. biol., 1937, 123, 47.
177. MAZOUÉ H. et RANDOIN L.- Ann. physiol. physico-chim. biol., 1937, 13, 1057.
178. MENDEL B., MUNDELL D.B. et RUDNEY H.- Biochem. J., 1943, 37, 473.
179. MENDEL B. et RUDNEY H. - Biochem. J., 1943, 37, 59.
180. MEYER R.K., - Ciba Colloq. Endocrinol., 1952, 1, 263.
181. MEYER R.K., MC SHAN W.H. et ERWAY W.F.- Endocrinology, 1945, 37, 431.
182. MEYER R.K. et MC SHAN W.H. - Biol. Antioxydants, Trans. 3<sup>rd</sup> Conf., 1948, 115.
183. MEYER R.K. et MC SHAN W.H. - Recent Progr. Hormone Research 1950, 5, 465.
184. MEYER R.K., SOUKUP S.W., MC SHAN W.H. et BIDDULPH C.- Endocrinology, 1947, 41, 35.
185. MIHARA S. - Z. physiol. Chem., 1911, 75, 443.
186. MIHAILESCO V.V. et RADULESCO M.- Bull. acad. méd. Roumanie 1946, 18 n° 1/3, 56.
187. MINGANTI A. - Riv. biol. (Perugia), 1950, 42, 295.
188. MOCHIZUKI J. et KOTAKE Y.- Z. physiol. Chem. 1904, 43, 165.
189. MOOG F. - Biol. Bull., 1944, 86, 51.
190. MOORE et MAYER - Res. Bull. Mo. Agric. Exp. Sta. 1941, 338.
191. MUNDELL D.B. - Nature, 1944, 153, 557.
192. NAVA G. et FIORE A.- Arch. sci. méd., 1949, 88, 533.
193. OBER K.G. - Klin. Wochschr., 1950, 28, 9.
194. ODELL L.D. et FISHMAN W.H.- Am. J. Obstet. Gynecol., 1950, 59, 200.
195. PAZOS R. et HUGGINS C.- Endocrinology, 1945, 36, 416.
196. PERKINS H.R. et ZILVA S.S.- Biochem. J., 1950, 47, 306.
197. PERSSON B.H. - Acta Endocrinol., 1949, 2, 116.
198. PRITCHARD J.J. - J. Anat., 1949, 83, 10.
199. RANDOIN L. et MAZOUÉ H.- Compt. rend. soc. biol., 1936, 122, 1184.
200. RING J.R. - Anat. Record, 1950, 107, 121.
201. RING J.R. - Anat. Record, 1951, 109, 342.



202. ROCHE J. - Enzymes, 1950, 1 (Pt 1) 473.
203. ROCHE J. et BERN H.A.- Compt. rend. soc. biol., 1951, 145, 1836.
204. ROCHE J. et MARTIN-POGGI R.- Bull. Soc. chim. biol. 1941, 23, 1534  
et 1545.
205. RUSSEL W.O., ROUSE E. et READ J.- Arch. Pathol., 1944, 38, 40.
206. RUTH E. - Anat. Record., 1937, 67, 409.
207. RUYTER J.H.C. et NEUMANN H.- Biochim. et Biophys. Acta 1949, 3, 125.
208. SAWYER C.H. et EVERETT J.W. - Endocrinology, 1946, 39, 307.
209. SAWYER C.H. et EVERETT J.W. - Am. J. Physiol. 1947, 148, 675.
210. SELKURT E.E., TALBOT L.J. et HOUCK C.R. - Am. J. Physiol. 1943, 140,  
260.
211. SELYE H. - J. Urol., 1939, 42, 637.
212. SELYE H. - J. Urol., 1941, 46, 110.
213. SMITH E.L. - J. Biol. Chem., 1948, 173, 553.
214. SOULAIRAC A., DESCLAUX P. et TEYSSEYRE J.-Compt. rend. soc. biol.,  
1949, 143, 1595.
215. SOULAIRAC A. et THIBAUT C.- Compt. rend. 1948, 227, 446.
216. SOULAIRAC A. et THIBAUT C.- Compt. rend. soc. biol., 1948, 142, 1512.
217. SOULAIRAC A. et THIBAUT C.- Compt. rend. assoc. anat., 1949, 634.
218. STAFFORD R.O., MC SHAN W.H. et MEYER R.K.- Endocrinology, 1947, 41, 45.
219. STAFFORD R.O., RUBINSTEIN I.N. et MEYER R.K.- Proc. Soc. Exp. Biol.  
Med., 1949, 71, 353.
220. TALMAGE R.V. - Anat. Record, 1947, 99, 571.
221. TALMAGE R.V. - Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1949, 70, 719.
222. TALMAGE R.V. - Endocrinology, 1950, 47, 75.
223. TISSIERES A. - Acta Anat., 1948, 5, 235.
224. VAN B. ROBERTSON W., DUNIHUE F.W. et NOVIKOFF A.B. - Brit. J. Exp.  
Pathol., 1950, 31, 545.
225. VESCIA A. et FIDANZA A.- Boll. soc. ital. biol. sper., 1948, 24, 832.
226. VESCIA A. et FIDANZA A.- Boll. soc. ital. biol. sper., 1949, 25, 46.
227. VOLK M.E. et FEINSTEIN R.N.- Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1949, 70, 563.
228. WAJZER J. et ZEINIK R.- Compt. rend. 1951, 232, 1254.
229. WATTENYL H., BESSINGER A., MARITZ A. et ZELLER E.A.- Helv. Chim.  
Acta, 1943, 26, 2063.
230. WEIL L. et ELY J.O. - J. Biol. Chem., 1935-1936, 112, 565.



231. WERLE E. et HARTMANN W.- Klin. Wochschr. 1952, 30, 474.
232. WIGHT K. et BURK D. - Federation Proc. 1949, 8, 265.
233. WISLOCKI G.B. et DEANE H.W. et DEMPSEY E.W.- Am. J. Anat., 1946, 78, 281.
234. WISLOCKI G.B. et DEMPSEY E.W.- Am. J. Anat., 1945, 77, 365.
235. WISLOCKI G.B. et DEMPSEY E.W.- Am. J. Anat., 1946, 78, 1.
236. WOLBACH S.B. et BESSEY O.A. - Physiol. Rev., 1942, 22, 233.
237. WOLBACH S.B. et HOWE P.R. - Arch. Pathol. Lab. Med. 1926, 1, 1.
238. ZELLER E.A., BIRKHAÜSER H., von WATTENWYL H. et WENNER R.- Helv. Chim. Acta, 1941, 24, 962.
239. ZELLER E.A., BIRKHAÜSER H. et WENNER R.- Helv. Chim. Acta, 1943, 26, 2063.
-



# TABLE DES MATIERES

pages

|                                                                                                                                                                                         |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| INTRODUCTION .....                                                                                                                                                                      | 4  |
| OBJET DU TRAVAIL ET PLAN DE RECHERCHES .....                                                                                                                                            | 24 |
| RECHERCHES PERSONNELLES .....                                                                                                                                                           | 29 |
| I - <u>Symphyse</u> .....                                                                                                                                                               | 29 |
| 1°/ - Variations des activités phosphatasique (alcaline)<br>et peptidasique du ligament pubien .....                                                                                    | 29 |
| 2°/ - Scorbut et déclenchement hormonal de la sym -<br>physe pubienne du Cobaye .....                                                                                                   | 44 |
| II - <u>Utérus</u> .....                                                                                                                                                                | 61 |
| 1°/ - Variations des activités phosphatasique (alcaline)<br>et peptidasique de l'utérus de Cobaye soumis à<br>divers traitements hormonaux .....                                        | 61 |
| 2°/ - Etude des effets de la carence en acide ascor-<br>bique sur les activités phosphatasique (alcaline)<br>et peptidasique de l'utérus soumis à divers<br>traitements hormonaux ..... | 69 |
| 3°/ - Modifications de l'activité arginasique de<br>l'utérus sous l'action de l'oestradiol, de la<br>progestérone et de la testostérone .....                                           | 73 |
| 4°/ - Modifications des activités phosphatasique<br>(alcaline) et arginasique de l'utérus de Cobaye<br>au cours de la gestation .....                                                   | 75 |
| III - <u>Placenta</u> .....                                                                                                                                                             | 81 |
| Evolution des activités phosphatasique alcaline et<br>arginasique de Cobaye à différents stades de la ges -<br>tation .....                                                             | 81 |



IV - Rein

|                                                                                                                                         |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 1°/ - Modifications de l'activité arginasique du rein<br>de Cobaye soumis à l'oestradiol, la progestérone<br>et à la testostérone ..... | 85  |
| 2°/ - Modifications de l'activité arginasique du rein<br>et de la rate de Cobaye au cours de la gestation                               | 89  |
| 3°/ - Hypertrophie rénale compensatrice et activité<br>arginasique .....                                                                | 95  |
| CONCLUSIONS .....                                                                                                                       | 99  |
| BIBLIOGRAPHIE .....                                                                                                                     | 103 |

-----



DEUXIEME THESE

---

PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ

**RÉCENTES ACQUISITIONS SUR LES FACTEURS LIPOTROPES**

Vu et approuvé :

*Paris, le 12 juin 1953*

Le Doyen de la Faculté des Sciences,

A. CHATELET

Vu et Permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

Jean SARRAILH





